Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Klinische Studie zur Interaktion zwischen Herzglykosiden und Betablockern

EKG, systolische Zeitintervalle, Ergometrie und Lungenfunktion

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRICH KERNER
aus Göppingen

1984

Aus der Abteilung Innere Medizin III
Ärztlicher Direktor: Professor Dr. L. Seipel
der Medizinischen Klinik der Universität Tübingen

Klinische Studie zur Interaktion zwischen Herzglykosiden und Betablockern

EKG, systolische Zeitintervalle, Ergometrie und Lungenfunktion

INAUGURAL—DISSERTATION
zur Erlangung des Doktorgrades
der Medizin

der
MEDIZINISCHEN FAKULTÄT
(Klinische Medizin)
der Eberhard-Karls-Universität
Tübingen

vorgelegt von
ULRICH KERNER
aus Göppingen

1984

Dekan:	Professor Dr. D. Plester
1. Berichterstatter:	Professor Dr. R. Haasis
2. Berichterstatter:	Professor Dr. M. Siess

---

gedruckt bei H.- J. Köhler · Reprografischer Betrieb · Tübingen

Mein Dank gilt

Prof. Dr. med. R. Haasis für die freundliche Überlassung des Themas und Unterstützung bei der Arbeit

Dr. Schenzle vom Institut für Medizinische Biometrie für die Unterstützung bei der statistischen Auswertung

den Probanden

meinen Eltern

I N H A L T

Seite

1. EINLEITUNG 6

2. METHODIK 8

2.1 Probandenkollektiv 8
2.2 Medikamente 8
2.3 Untersuchungsmethoden 9
2.3.1 Elektrokardiogramm, Mechanokardiogramm und systolische Zeitintervalle 9
2.3.2 Fahrradergometrische Belastung 11
2.3.3 Spirometrische Untersuchung 11
2.3.4 Bestimmung der Serumglykosidkonzentration 12
2.4 Versuchsablauf 13
2.5 Statistische Auswertung 13

3. ERGEBNISSE 15

3.1 Serumglykosidkonzentrationen 15
3.2 EKG - Zeiten 15
3.2.1 Verhalten der frequenzkorrigierten QT_K-Zeit 15
3.2.2 Verhalten der QRS - Dauer 15
3.2.3 Verhalten der PQ - Zeit 16
3.2.4 Verhalten der T - Wellen - Amplitude 16
3.3 Mechanokardiogramm und systolische Zeitintervalle 23
3.3.1 Verhalten der frequenzkorrigierten Gesamtsystole QS_2I 23
3.3.2 Verhalten der frequenzkorrigierten linksventrikulären Austreibungszeit LVETI 23
3.3.3 Verhalten der frequenzkorrigierten Anspannungszeit PEPI 23
3.3.4 Verhalten des Quotienten aus Anspannungszeit und linksventrikulärer Austreibungszeit PEP/LVET 24
3.3.5 Verhalten der zentralen Pulswellenlaufzeit S_2D 24

3.4 Belastungs - EKG mittels Fahrradergometer 31
3.4.1 Verhalten des systolischen Blutdruckes in Ruhe und unter Belastung 31
3.4.2 Pulsverhalten in Ruhe und unter Belastung 32
3.4.3 Verhalten des angenäherten myokardialen Sauerstoffverbrauches 33
3.5 Spirometrische Untersuchungen 46
3.5.1 Verhalten der Vitalkapazität 46
3.5.2 Verhalten der 1 sec - Ausatmungskapazität 46
3.6 Im Einzelfall auftretende, subjektive Nebenwirkungen unter der Medikation 5o
3.6.1 nach Beta-Methyldigoxin 5o
3.6.2 nach Penbutolol 5o

4. DISKUSSION 51

4.1 EKG - Zeiten 51
4.2 Mechanokardiogramm 56
4.2.1 systolische Zeitintervalle STI 56
4.2.2 zentrale Pulswellenlaufzeit S_2D 59
4.3 Fahrradergometrische Untersuchungen 62
4.4 Spirometrische Untersuchungen 66
4.5 36 Stunden - Absetzwert 68

5. ZUSAMMENFASSUNG 69

6. LITERATURVERZEICHNIS 71

Verzeichnis der verwendeten Abkürzungen

CPK	Karotispulskurve
EKG	Elektrokardiogramm
HF	Herzfrequenz
HT	Herzton
HZV	Herzzeitvolumen
1"K	1 sec-Ausatmungskapazität
KHE	koronare Herzerkrankung
LVET	linksventrikuläre Austreibungszeit
LVETI	frequenzkorrigierte linksventrikuläre Austreibungszeit
MD	Beta-Methyldigoxin
n.s.	nicht signifikant
PB	Penbutolol
PEP	Anspannungszeit (pre-ejection period)
PEPI	frequenzkorrigierte Anspannungszeit
PKG	Phonokardiogramm
QS_2	Gesamtsystole
QS_2I	frequenzkorrigierte Gesamtsystole
QT_K	frequenzkorrigierte QT-Zeit
RR	systolischer Blutdruck
s	Standardabweichung
S_2D	zentrale Pulswellenlaufzeit
SGK	Serumglykosidkonzentration
STI	systolische Zeitintervalle
T	T-Wellen-Amplitude
VK	Vitalkapazität
$\bar{x}$	Mittelwert

1. EINLEITUNG

Im Jahre 1785 wurde erstmals von WITHERING die günstige Wirkung der Glykoside aus Digitalis purpurea auf die Wassersucht beobachtet. Weder der Wirkungsmechanismus, noch die angemessene Dosierung waren damals näher bekannt, so dass es bei Anwendung von Digitalis purpurea sehr oft auch zu schwerwiegenden Nebenwirkungen kam.
Erst 1911 führte MacKENZIE Digitalis in die eigentliche moderne Herztherapie ein. Er erkannte zusätzlich die vorteilhaften Eigenschaften dieser Substanz zur Bekämpfung des Vorhofflimmerns. Die grössere Bedeutung erlangten jedoch die positiv inotropen Wirkungen von Digitalis, die nach genaueren hämodynamischen Messungen auch quantifiziert werden konnten. So erhielt das Glykosid schliesslich als Mittel der ersten Wahl einen festen Platz in der Therapie der Herzinsuffizienz.
Ein zweites Mittel, welches inzwischen grosse Bedeutung in der modernen Herztherapie erlangt hat, ist der Betarezeptorenblocker. Im Gegensatz zu Digitalis ist dieser das Ergebnis einer konsequenten Substanzentwicklung gemäss der von AHLQUIST (1948) aufgestellten Hypothese über Alpha- und Beta-Rezeptoren. Durch genaue Beobachtung der pharmakologischen Wirkungen verschiedener Sympathomimetika erkannte er, dass sich die Kreislauffunktionen über verschiedene Rezeptoren beeinflussen lassen müssen, wobei den Beta-Rezeptoren zumindest in erster Linie Herzwirkungen zukommen.
Mit Dichlorisoproterenol fand man erstmalig eine Substanz, die sich spezifisch an Beta-Rezeptoren anlagert und diese sozusagen abschirmt. Ihre Anwendung erfolgte in den Jahren 1958-62 in der Therapie der koronaren Herzerkrankungen und der Rhythmusstörungen. Der Grundstein für ein erweitertes Therapiespektrum der Beta-Rezeptorenblocker wurde mit Entdeckung der zusätzlichen antihypertensiven Wirkung von Propranolol 1962/63 gelegt.
LANDS et al (1967) differenzierten schliesslich zwischen β_1- und β_2-Rezeptoren, wobei β_1-Rezeptoren vorwiegend das Herz,

β_2-Rezeptoren dagegen mehr die peripheren Gefässe und den Bronchialtrakt beeinflussen. In diesem Sinne wird seitdem auch zwischen sogenannten "kardioselektiven" und "nicht kardioselektiven" Rezeptorenblockern unterschieden.
In jüngerer Zeit kommt vor allem die kombinierte Gabe von Digitalis und Betablocker häufig zur Anwendung (CRAWFORD et al (1975), DAVID et al (1979), SCHNELLBACHER et al (197o)). In erster Linie geht man dabei von der Vorstellung aus, mögliche ungünstige negativ inotrope Wirkungen der Betablokker vor allem bei latent bzw. manifest herzinsuffizienten Patienten durch Zugabe von Digitalis vermeiden zu können.

Wichtig erscheint, dass die wesentlichen Wirkungen dieser beiden Medikamente, Digitalis und Betablocker, auf zellulärer Ebene über ganz verschiedene Rezeptoren vermittelt werden:
DIGITALIS beispielsweise wirkt sehr wahrscheinlich über eine Hemmung der membrangebundenen Na^+/K^+-ATPase (AKERA et al (1977), BOLTE et al (1977), GREEFT (1977), SCHONER (1977), SWEADNER et al (198o)), die zur intrazellulären Ca^{2+}-Anreicherung führt, während BETABLOCKER Einfluss auf das ß-stimulierbare Adenylcyclase-System nehmen, mit der Folge einer verminderten Bildung von 3'5'-cAMP, des sog. second messengers für viele intrazelluläre Stoffwechselvorgänge (vgl. SIEGENTHALER (1979)).

Inwieweit beeinflussen sich nun die durch diese grundsätzlich verschiedenen Rezeptoren ausgelösten Wirkungen von Digitalis und Betablocker gegenseitig?
Diese Frage versuche ich mit meiner Arbeit näher zu klären, wobei herzgesunde Probanden mit Hilfe nichtinvasiver apparativer Methoden zur Erfassung der wesentlichen Kreislaufparameter untersucht werden.

2. METHODIK

2.1 Probandenkollektiv

Wir untersuchen insgesamt 13 freiwillige, herzgesunde männliche Probanden in zwei Gruppen.
Die erste Gruppe besteht aus 6 Probanden. Davon können wegen unvollständiger Messergebnisse bei einem Probanden die fahrradergometrischen Untersuchungen nicht mit berücksichtigt werden, bei einem anderen Probanden können nur die spirometrischen Messwerte erfasst werden.

Drei Wochen nach Abschluss der Messungen der ersten Gruppe, wird die zweite Gruppe mit 7 Probanden vollständig erfasst.

Das Alter der Probanden liegt im Durchschnitt bei 26 $\pm$ 2,8 Jahren. Ihr Körpergewicht beträgt im Mittel 69,2 $\pm$ 1o,31 kg, ihre Körpergrösse 176 $\pm$ 6,o cm.

Alle Probanden sind herzgesund und stehen vor und während des Versuchszeitraumes unter keinerlei anderem Medikamenten-Einfluss.
Die Probanden werden umfassend informiert und erklären sich mit der Teilnahme an der Studie und mit dem Versuchsablauf einverstanden.

2.2 Medikamente

Als Digitalis-Präparat wird Beta-Methyldigoxin (Lanitop^{R}) verwendet.

Die Beta-Sympatholyse erfolgt durch Penbutolol (Betapressin^{R}). Es handelt sich hierbei um einen hochwirksamen Betarezeptorenblocker (4o mg Penbutolol = 16o mg Propranolol), der ausschliesslich die rezeptorspezifische linksdrehende Molekülform enthält.

2.3. Untersuchungsmethoden:

2.3.1. Elektrokardiogramm, Mechanokardiogramm u. systolische Zeitintervalle:

Die Aufzeichnung des Elektrokardiogrammes (EKG), der Karotispulskurve (CPK) und des Phonokardiogrammes (PKG) erfolgt am liegenden Probanden in Atemmittellage nach 1o - minütiger Ruhepause.
Zur EKG - Ableitung dient stets dasselbe Gerät, ein fahrbares 6 - Kanal - EKG - Gerät CARDIREX 62 der Firma Siemens. Es wird ein Papiervorschub von 5o mm/sec gewählt.
Gleichzeitig mit der CPK - Ableitung über der rechten Karotisgabel und einer EKG - Extremitäten - Ableitung, wird das PKG über dem Erb'schen Punkt mittels eines Körperschallmikrophons abgenommen. Dies erfolgt bei einem Papiervorschub von 1oo mm/sec.
Wesentlich für eine exakte Ausmessung der systolischen Zeitintervalle (STI) ist eine gute Darstellung des Steilanstiegs der CPK und der Klappenschlussinzisur. Ausserdem wird auf eine exakte Aufzeichnung des hochfrequenten Anteils des zweiten Herztones (HT) und der initialen Q - Zacke des simultan abgeleiteten EKG's (Extremitäten - Ableitung II) geachtet.
Die Ausmessung der einzelnen Parameter des EKG's und der STI im Mechanokardiogramm erfolgt jeweils an zehn aufeinanderfolgenden Herzaktionen mit anschliessender Mittelung. Dies geschieht "blind" und immer vom selben Untersucher.
Folgende Parameter werden aus den einzelnen Ableitungen ermittelt:

A) EKG - Zeiten:

- QT - Zeit aus Ableitung V_2
- QRS - Dauer aus Ableitung V_2
- PQ - Zeit aus Ableitung II
- T - Wellen - Amplitude (ΔT) aus den linkspräkordialen Ableitungen ($= \frac{1}{3} \Sigma \Delta T_{V_4 - V_5}$)

- RR - Intervall zur exakten Bestimmung der Herzfrequenz

B) Systolische Zeitintervalle STI:

- Gesamtsystole QS_2: Beginn der ventrikulären Depolarisation (Q - Zacke) bis zum hochfrequenten Anteil des zweiten Herztones
- Linksventrikuläre Austreibungszeit LVET: Beginn des Steilanstiegs der CPK bis zur Klappenschlussinzisur
- Anspannungszeit PEP: als Differenz zwischen QS_2 und LVET, nach BLUMBERGER (1942)

C) Zentrale Pulswellenlaufzeit S_2D:
Maximum des hochfrequenten Anteils des zweiten Herztones bis zur Klappenschlussinzisur in der CPK

Frequenzkorrektur:

Da die QT - Zeit und die STI von der jeweiligen Herzfrequenz abhängig sind, werden diese Parameter frequenzkorrigiert:

- QT_K = frequenzkorrigierte QT - Zeit, nach BAZETT (192o):

$$QT_K = \frac{QT \text{ gemessen}}{\sqrt{RR}}$$

- die STI werden entsprechend einer von WEISSLER et al (1968) angegebenen Regressionsgeraden bezüglich der Herzfrequenz korrigiert, nach den Formeln:

A) Gesamtsystole QS_2I:

QS_2I (ms) = 2,1 x HF (min^{-1}) + QS_2 gemessen (ms)

B) Austreibungszeit LVETI:

LVETI (ms) = 1,7 (min^{-1}) + LVET gemessen (ms)

C) Anspannungszeit PEPI:

PEPI (ms) = o,4 x HF (min^{-1}) + PEP gemessen (ms)

(= QS_2I - LVETI)

Die Formeln gelten jeweils für Männer.

2.3.2. Fahrradergometrische Belastung:

Die fahrradergometrische Belastung wird am liegenden Probanden mit Hilfe eines nach Beinlänge verstellbaren Fahrradergometers (6 - Kanal - Schreiber CARDIREX 6T mit Überwachungsmonitor der Firma Siemens) durchgeführt.
Am Ende jeder einminütigen Belastungsstufe und vor der sich unmittelbar anschliessenden nächsten Belastungsstufe erfolgt eine Blutdruckmessung nach Riva - Rocci. Ausserdem wird das Brustwand- (V_2,V_4,V_6) und das Extremitäten-EKG (I-III) zum gleichen Zeitpunkt abgeleitet, welches zur exakten Bestimmung der Herzfrequenz und zur Erfassung eventueller Extrasystolen und Endstreckenveränderungen dient. Zusätzlich ermöglicht eine oszillographische EKG - Aufzeichnung die ständige Beobachtung während der Belastungsuntersuchung.
Prinzip: Nach 10 - minütiger Ruhepause werden die Ruhewerte für Blutdruck und Herzfrequenz erfasst. Dann erfolgt eine Belastung mit 50 W über 1 min, anschliessend Steigerung der Belastung in 30 W - Schritten nach Ablauf jeweils 1 min, also 80 W - 110 W - 140 W - 170 W bis zu 200 W.
Nach Ende der Belastung schliessen sich 5 weitere Messungen in einminütigem Abstand an.

2.3.3. Spirometrische Untersuchungen:

Die Verwendung eines Trockenluft - Spirometers (Vitalograph limited, Maids House Moreton, England) gestattet eine graphische Aufzeichnung der Lungenfunktionsparameter Vitalkapazität (VK) und 1 - sec- Ausatmungskapazität (1"-K).
Beide Werte werden in jeweils zwei Versuchen am frei stehenden Probanden, nach tiefer vorangegangener Inspiration und (bei der 1"-K) in forcierter Exspiration, erfasst.

2.3.4. Bestimmung der Serumglykosidkonzentration:

Nach Abschluss der Studie ermitteln wir in einem Arbeitsgang mittels Doppelbestimmung die Glykosidkonzentrationen in allen Probanden - Seren. Zu diesem Zweck haben wir unmittelbar nach den jeweiligen Blutabnahme - Terminen die Seren eingefroren.
Bei der Analyse kommt der von der Firma Becton Dickinson hergestellte Digoxin (^{125}J) Radioimmunassay Kit zur Anwendung, als Tracer dient 3-O-Succinyl-Digoxigenin(^{125}J)-Tyrosin. Den Gammacounter Modell PGD Auto-Gamma PRIAS stellt die Firma Packard her.

2.4 Versuchsablauf

Alle Messungen werden zu jeweils gleichen Zeiten, in derselben Reihenfolge und von denselben Untersuchern durchgeführt. Zu den gegebenen Terminen erscheinen alle Probanden nüchtern und um 7 Uhr morgens, d.h. 12 Stunden nach der letzten Medikamenteneinnahme. Zunächst erfolgt eine Blutabnahme, anschliessend die erwähnten Untersuchungen.

Durch Kontrolle des Serumglykosidspiegels wird sichergestellt, dass sich vor den entsprechenden Messungen ein genügend hoher therapeutischer Wirkungsspiegel eingestellt hat.

- Vor der Medikamenteneinnahme werden die Ausgangswerte festgestellt : 1. Messung.
- Dann erhalten die Probanden zunächst 2 Tage lang je 3 x 2 Tabletten Lanitop^{R} (o,6 mg Beta-Methyldigoxin), im folgenden täglich 3 x 1 Tablette Lanitop^{R} (o,3 mg Beta-Methyldigoxin). Nach Ablauf der ersten Woche erfolgt die 2. Messung.
- Zusätzlich zur bisherigen Medikation verabreichen wir dann täglich 2 x $\frac{1}{2}$ Tablette Betapressin^{R} (4o mg Penbutolol) über einen Zeitraum von drei Wochen mit anschliessender 3. Messung.
- Danach wird das Lanitop^{R} abgesetzt, die Betapressin^{R}-Medikation aber über eine weitere Woche beibehalten. Am Ende dieser Woche erfolgt die 4. Messung.
- 36 Stunden nach der letzten Betapressin^{R}-Gabe schliesst sich eine 5. Messung an.

2.5 Statistische Auswertung

Nach Absprache mit dem Institut für Medizinische Biometrie der Universität Tübingen, wird eine multivariate Profilanalyse durchgeführt.
Bei der multivariaten Profilanalyse handelt es sich um

ein Verfahren, das der speziellen Fragestellung unserer Untersuchungen am besten Rechnung trägt. Es berücksichtigt zunächst globale Abweichungen der Messwerte eines Parameters untereinander. Bei auftretenden Signifikanzen wird in einem weiteren Rechenschritt aufgeschlüsselt, zwischen welchen Messungen des Parameters die Änderungen im einzelnen signifikant sind (BLACKWELL (1976)). Die Signifikanzgrenzen für unsere Messreihen liegen bei $p < 0,05$.

3. ERGEBNISSE

3.1 Serumglykosidkonzentrationen (vgl. Tab.1)

Zu Beginn der Studie ist kein Glykosid in den Probandenseren nachzuweisen. Nach der einwöchigen Einnahme von Beta-Methyldigoxin (MD) stellt sich eine Serumglykosidkonzentration (SGK) von 1,2 ± o,2o ng/ml ein. Die SGK bleibt auch nach dreiwöchiger kombinierter Gabe von Beta-Methyldigoxin (MD) und Penbutolol (PB) konstant, es werden 1,3 ± o,3o ng/ml gemessen. Damit erreicht die SGK in beiden Fällen den erforderlichen genügend hohen therapeutischen Wirkungsspiegel (vgl. HAASIS (1975)).
Nach der einwöchigen alleinigen Gabe von PB schliesslich ist im Serum kein Glykosid mehr messbar, ebenso 36 Stunden nach der letzten PB - Einnahme.

3.2 EKG - Zeiten

3.2.1 Verhalten der QT_K-Zeit: (vgl. Tab.2, Abb.1)

Nach der einwöchigen Einnahme von MD verkürzt sich die QT_K-Zeit signifikant um 34 ms von 414 ± 25,9 ms auf 38o ± 25,6 ms. Die zusätzliche Gabe von PB führt zu einer geringen weiteren Verkürzung um 14 ms auf 366 ± 2o,1 ms, während die QT_K-Zeit unter alleinigem PB - Einfluss um 21 ms signifikant auf 387 ± 18,o ms ansteigt, dabei aber immer noch 27 ms unterhalb des Ausgangswertes liegt.
Der Messwert 36 Std. nach Absetzen von PB zeigt ein geringes weiteres Anwachsen auf 392 ± 2o,9 ms, die verbleibende Verkürzung von 22 ms gegenüber dem Ausgangswert ist noch immer signifikant.

3.2.2 Verhalten der QRS-Dauer: (vgl Tab.2, Abb.2)

Der QRS-Komplex zeigt während der gesamten Untersuchungen

keinerlei Veränderungen , weder unter MD- , noch unter PB - Einfluss. Die Messungen für die QRS - Dauer bewegen sich zwischen 115 ms und 118 ms bei einer Standardabweichung von 9,3 ms bis 17,7 ms.

3.2.3 Verhalten der PQ - Zeit: (vgl. Tab.2,Abb.3)

Auch die PQ - Zeit bleibt bei unseren Untersuchungen ohne signifikante Änderungen, gegenüber dem Ausgangswert von 158 ± 16,6 ms ist lediglich nach kombinierter MD- und PB- Einnahme ein diskreter aber nichtsignifikanter Anstieg auf 166 ± 15,3 ms zu beobachten.

3.2.4 Verhalten der T-Wellen-Amplitude: (vgl. Tab.2, Abb.4)

Im Vergleich zum Ausgangswert von o,44 ± o,115 mV tritt nach MD und nach Kombination von MD und PB jeweils eine relativ deutliche Reduktion der T - Welle um o,11 mV bzw. o,12 mV auf, die jedoch in beiden Fällen nicht signifikant ist.
Ein signifikanter Anstieg der T - Wellen - Amplitude gegenüber der Kombinations - Therapie ist unter alleinigem PB - Einfluss zu beobachten, sie steigt um o,19 mV auf o,51 ± o,164 mV an und liegt damit auch leicht höher (o,o7 mV) als der Ausgangswert. Dasselbe Ergebnis zeigt sich noch 36 Stunden nach Absetzen von PB (o,53 ± o,176 mV).

	I	II	III	IV	V
Proband 1	o,o	1,1	1,6	o,o	-
Proband 2	o,o	1,2	1,4	o,o	o,o
Proband 3	o,o	1,2	1,o	o,o	o,o
Proband 4	o,o	1,o	o,8	o,o	o,o
Proband 5	o,o	o,9	o,9	o,o	o,o
Proband 6	o,o	o,7	o,7	o,o	o,o
Proband 7	o,o	1,3	1,4	o,o	o,o
Proband 8	o,o	1,3	1,2	o,o	o,o
Proband 9	o,o	1,2	1,4	o,o	o,o
Proband 1o	o,o	1,3	1,5	o,o	o,o
Proband 11	o,o	1,4	1,6	o,o	o,o
Proband 12	o,o	1,3	1,4	o,o	o,o
Proband 13	o,o	1,3	1,4	o,o	o,o
$\bar{x}$	o,o	1,2	1,3	o,o	o,o
s	-	o,2o	o,3o	-	-

Tab. 1: Serumglykosidkonzentrationen der Probanden im einzelnen mit Mittelwerten $\bar{x}$ und Standardabweichungen s (jeweils in ng/ml).

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von MD
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von MD und PB
IV = Messung nach einwöchiger Einnahme von PB
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von PB

	I	II	III	IV	V
QT_K (ms)	414	38o	366	387	392
s (ms)	25,9	25,6	2o,1	18,o	2o,9
p < o,o5					
QRS (ms)	115	116	115	118	117
s (ms)	17,7	12,4	12,6	9,3	11,o
p > o,o5	n. s.				
PQ (ms)	158	159	166	164	162
s (ms)	16,6	17,4	15,3	16,5	14,7
p > o,o5	n. s.				
ΔT (mV)	o,44	o,33	o,32	o,51	o,53
s (mV)	o,115	o,125	o,122	o,164	o,176
p < o,o5					

Tab.2: EKG-Zeiten und T-Wellen-Amplitude ΔT in Ruhe.
Angabe der Mittelwerte aus n=12 mit Standardabweichungen s.
Signifikanz ab $p < o,o5$

$$T = \frac{1}{3}\sum \Delta T_{V_4-V_6}$$

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einwöchiger Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

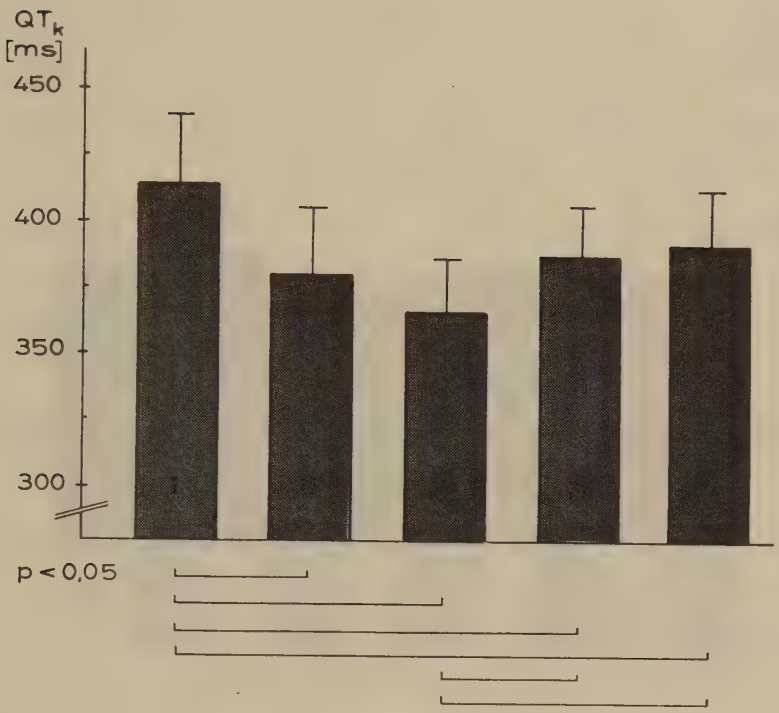

Abb.1: Verhalten der frequenzkorrigierten QT - Zeit.
Mittelwerte mit Standardabweichungen aus n = 12
Angabe von Signifikanzen zwischen den einzelnen Blöcken

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einer weiteren einwöchigen alleinigen Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

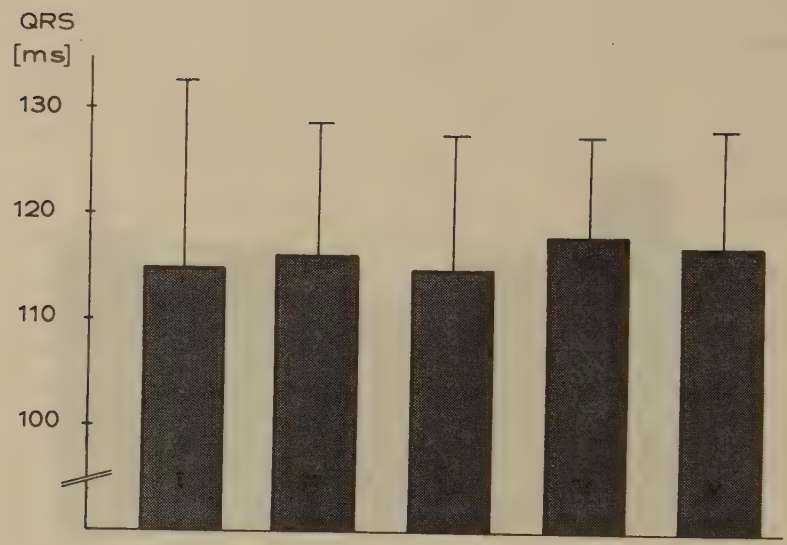

Abb.2: Verhalten des QRS - Komplexes.
Mittelwerte mit Standardabweichungen aus n = 12

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einer weiteren einwöchigen alleinigen Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

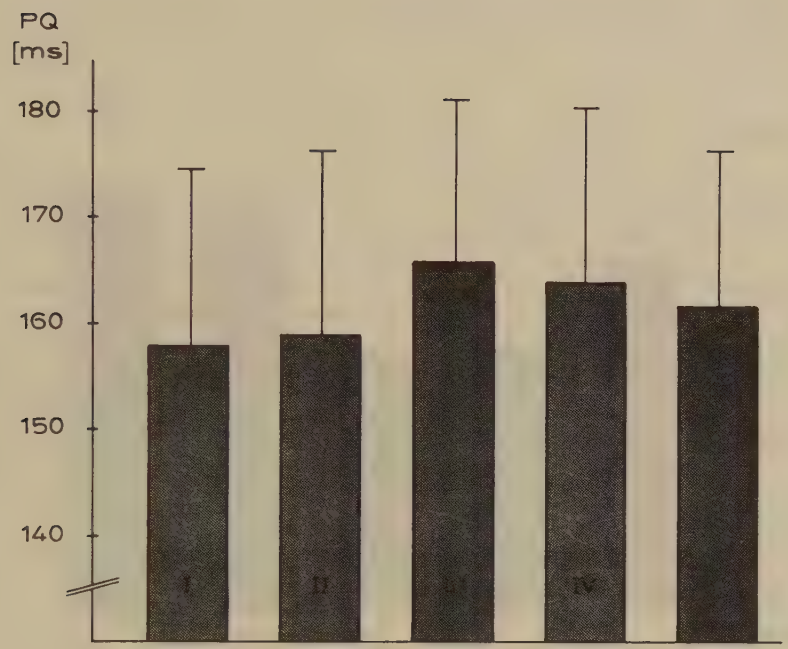

Abb.3: Verhalten der PQ - Zeit.
Mittelwerte mit Standardabweichungen aus n = 12

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einer weiteren einwöchigen alleinigen Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

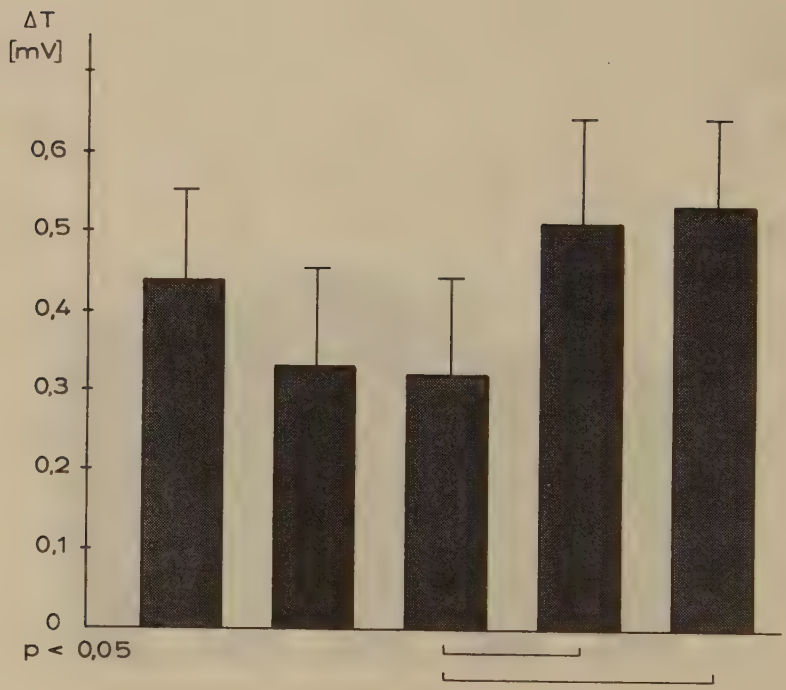

Abb.4: Verhalten der T - Wellen - Amplitude.
Mittelwerte mit Standardabweichungen aus n = 12
Angabe von Signifikanzen zwischen den einzelnen Blöcken

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einer weiteren einwöchigen alleinigen Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

3.3 Mechanokardiogramm und systolische Zeitintervalle

3.3.1 Verhalten der frequenzkorrigierten Gesamtsystole QS_2I: (vgl. Tab.3, Abb.5)

MD hat eine leichte, nicht signifikante Verkürzung der Gesamtsystole von 54o ± 16,6 ms auf 527 ± 15,9 ms zur Folge. Unter zusätzlicher PB-Gabe verkürzt sie sich um insgesamt 18 ms und liegt nun mit 522 ± 16,3 ms signifikant niedriger als anfängliche Gesamtsystole.
Alleiniger PB-Einfluss verlängert die Gesamtsystole wieder signifikant um 22 ms auf 544 ± 13,2 ms, damit bestehen, wie auch 36 Stunden nach der letzten PB-Gabe mit QS_2I = 545 ± 11,1 ms, keine wesentlichen Unterschiede mehr gegenüber dem Ausgangswert.

3.3.2 Verhalten der frequenzkorrigierten linksventrikulären Austreibungszeit LVETI: (vgl. Tab.3, Abb.6)

Unter MD zeigt sich ohne Signifikanz eine Verkürzung der LVETI von 414 ± 12,3 ms auf 4oo ± 11,7 ms, in Kombination mit PB beträgt sie 397 ± 12,6 ms und ist damit gegenüber dem Ausgangswert um 17 ms signifikant verkürzt.
Nach alleiniger PB-Einnahme erreicht LVETI mit 41o ± 8,8 ms in etwa wieder den Ausgangswert. Dasselbe Ergebnis ist auch noch 36 Stunden nach Absetzen von PB zu verzeichnen (LVETI = 4o9 ± 9,5 ms).

3.3.3 Verhalten der frequenzkorrigierten Anspannungszeit PEPI: (vgl. Tab.3, Abb.7)

Weder nach MD (PEPI = 127 ± 1o,8 ms) noch nach Kombination von MD und PB (PEPI = 126 ± 8,7 ms) wird eine Änderung der Anspannungszeit PEPI gegenüber dem Ausgangswert von 126 ± 8,8 ms beobachtet.
Jedoch verlängert sich unter PB-Einnahme PEPI deutlich um

8 ms auf 134 ± 9,1 ms und zeigt auch noch 36 Stunden nach Absetzen der PB-Medikation eine gegenüber dem Ausgangswert signifikant verlängerte Anspannungszeit von 136 ± 7,4 ms.

3.3.4 Verhalten des Quotienten aus Anspannungszeit und linksventrikulärer Austreibungszeit (PEP/LVET): (vgl. Tab.3, Abb.8)

Der PEP/LVET-Quotient zeigt insgesamt keine signifikanten Änderungen im Verlauf der Studie.
Nach MD steigt PEP/LVET um o,o14 an und erreicht einen Wert von o,345 ± o,o369. Die kombinierte Gabe von MD und PB hat einen Wert von o,34o ± o,o3o8 zur Folge, auch dieser liegt leicht höher als der Ausgangswert von o,331 ± o,o31o, jedoch niedriger als der Wert nach PB mit o,355 ± o,o34o.
Der grösste PEP/LVET-Quotient ergibt sich 36 Stunden nach der letzten PB-Gabe mit o,363 ± o,o29o, dennoch bleibt der Unterschied von o,o32 gegenüber dem Ausgangswert ohne Signifikanz.

3.3.5 Verhalten der zentralen Pulswellenlaufzeit S_2D: (vgl. Tab.3, Abb.9)

Der Ausgangswert für die zentrale Pulswellenlaufzeit beträgt 27,7 ± 3,43 ms. Gabe von MD hat eine Verkürzung um 2,2 ms auf 25,5 ± 4,8o ms zur Folge, während nach zusätzlicher Einnahme von PB sich S_2D mit 27,o ± 4,63 ms wieder dem Ausgangswert nähert.
PB allein verlängert die zentrale Pulswellenlaufzeit geringgradig um 1,o ms auf 28,7 ± 4,42 ms und auch 36 Stunden nach Absetzen von PB ist sie mit 3o,o ± 3,54 ms gegenüber dem Ausgangswert verlängert. Deutlicher allerdings zeigt sich die Verlängerung gegenüber dem MD-Wert, sie scheitert hier nur knapp an der Signifikanzgrenze.

	I	II	III	IV	V
QS_2I (ms)	54o	527	522	544	545
s (ms)	16,6	15,9	16,3	13,2	11,1
p< o,o5					
LVETI(ms)	414	4oo	397	41o	4o9
s (ms)	12,3	11,7	12,6	8,8	9,5
p< o,o5					
PEPI (ms)	126	127	126	134	136
s (ms)	8,8	1o,8	8,7	9,1	7,4
p< o,o5					
PEP/LVET	o,331	o,345	o,34o	o,355	o,363
s	o,o31o	o,o369	o,o3o8	o,o34o	o,o29o
p> o,o5	n. s.				
S_2D (ms)	27,7	25,5	27,o	28,7	3o,o
s (ms)	3,43	4,8o	4,63	4,42	3,54
p> o,o5	n. s.				

Tab.3: Frequenzkorrigierte systolische Zeitintervalle STI und zentrale Pulswellenlaufzeit S_2D in Ruhe. Angabe der Mittelwerte aus n = 12 mit Standardabweichungen s.
Signifikanz ab p< o,o5

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einwöchiger Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

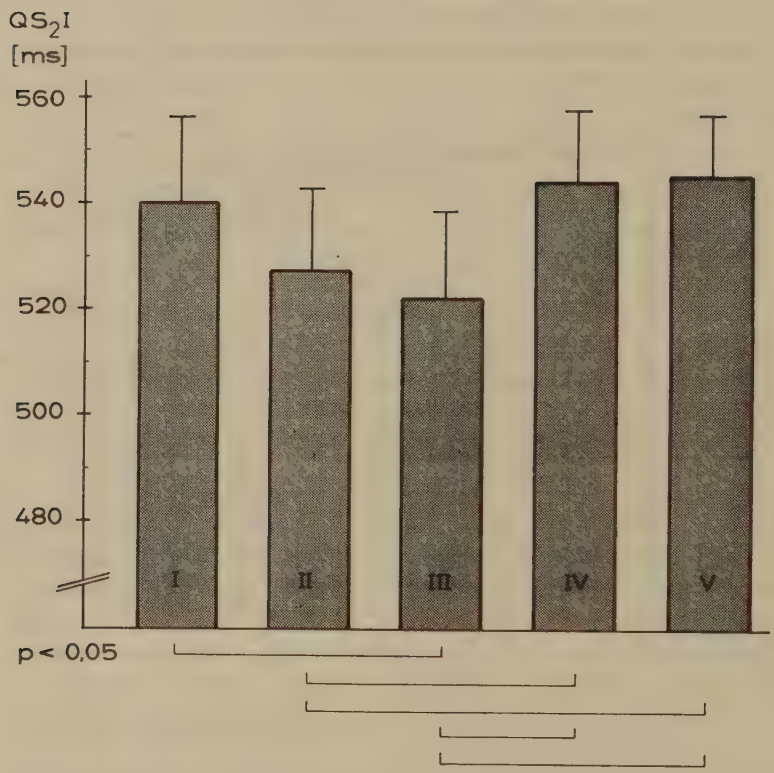

Abb.5: Verhalten der frequenzkorrigierten Gesamtsystole. Mittelwerte mit Standardabweichungen aus n = 12 Angabe von Signifikanzen zwischen den einzelnen Blöcken

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einer weiteren einwöchigen alleinigen Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

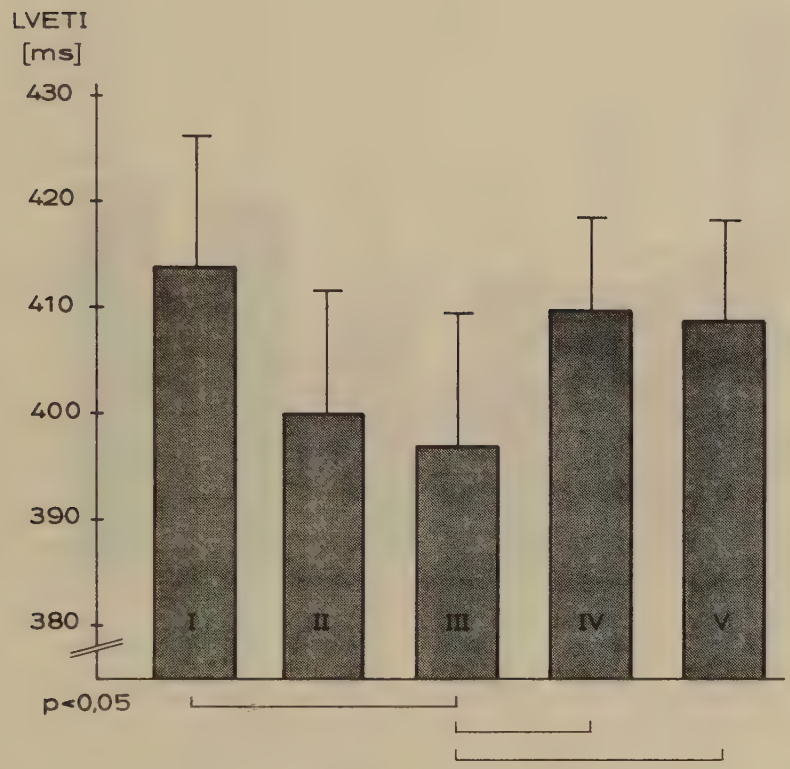

Abb.6: Verhalten der frequenzkorrigierten linksventrikulären Austreibungszeit.
Mittelwerte mit Standardabweichungen aus n = 12
Angabe von Signifikanzen zwischen den einzelnen Blöcken

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einer weiteren einwöchigen alleinigen Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

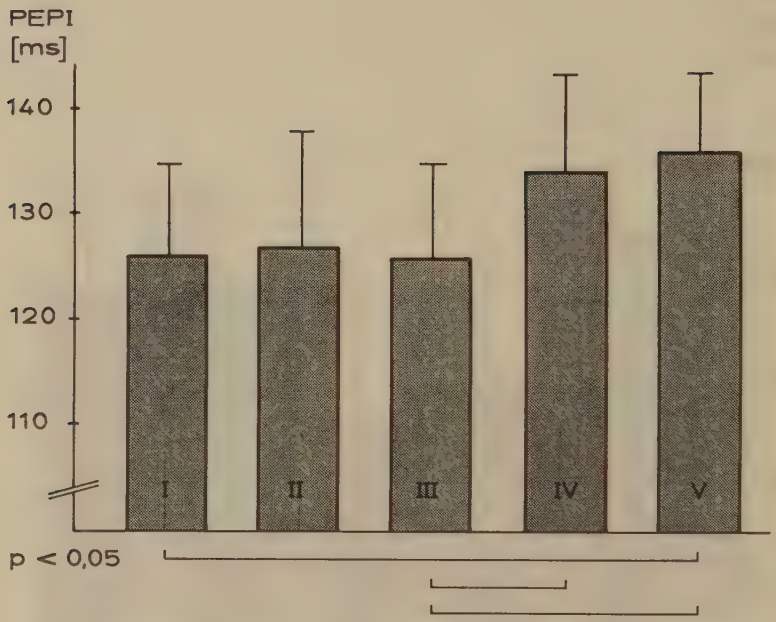

Abb.7: Verhalten der frequenzkorrigierten Anspannungszeit. Mittelwerte mit Standardabweichungen aus n = 12 Angabe von Signifikanzen zwischen den einzelnen Blöcken

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einer weiteren einwöchigen alleinigen Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

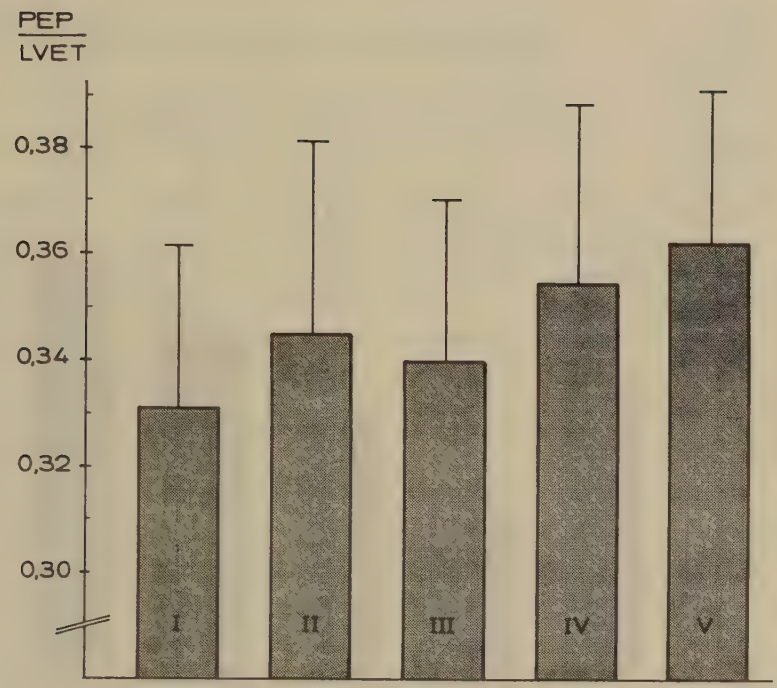

Abb.8: Verhalten des Quotienten aus Anspannungszeit und linksventrikulärer Austreibungszeit.
Mittelwerte mit Standardabweichungen aus n = 12

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einer weiteren einwöchigen alleinigen Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

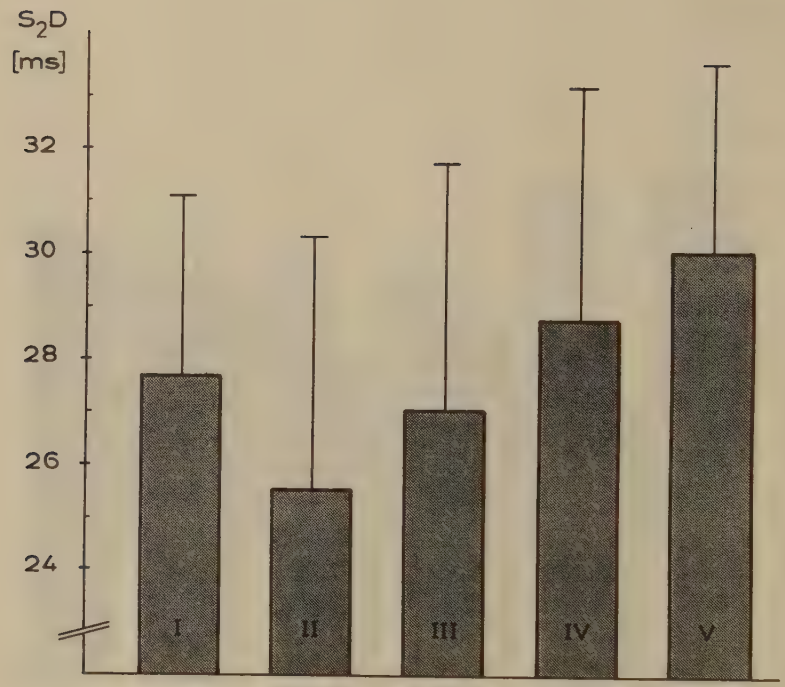

Abb.9: Verhalten der zentralen Pulswellenlaufzeit.
Mittelwerte mit Standardabweichungen aus n = 12

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einer weiteren einwöchigen alleinigen Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

3.4 Belastungs-EKG mittels Fahrradergometer

3.4.1 Verhalten des systolischen Blutdruckes in Ruhe und unter Belastung: (vgl. Tab.4, Abb.1o)

Ruhe: Der systolische Blutdruck (RR) in Ruhe bleibt während des ganzen Verlaufes der Studie im wesentlichen konstant; der Ausgangswert beträgt 122 ± 7,5 mmHg, nach Gabe von MD 123 ± 11,o mmHg, nach MD und PB 121 ± 9,7 mmHg, nach PB allein 119 ± 9,4 mmHg und 36 Stunden nach Absetzen von PB 117 ± 7,2 mmHg.

Belastung: 1. Belastungsstufe = 5o W:
Der Ausgangswert des systolischen Blutdruckes beträgt jetzt 136 ± 13,4 mmHg. Er ändert sich unter Einfluss von MD nur unwesentlich (RR = 134 ± 14,1 mmHg), nach MD/PB-Gabe beträgt er 13o ± 14,7 mmHg, nach PB allein 128 ± 1o,3 mmHg und 36 Stunden nach der letzten PB-Gabe 126 ± 12,3 mmHg.

2. Belastungsstufe = 8o W:
Der Ausgangswert des systolischen Blutdruckes RR = 146 ± 12,7 mmHg bleibt unter MD unverändert (RR = 149 ± 16,7 mmHg). Die kombinierte MD/PB-Gabe scheint den systol. Blutdruck leicht zu senken (RR = 138 ± 18,2 mmHg), ähnlich wie nach PB allein (RR = 139 ± 13,o mmHg) und 36 Stunden nach Absetzen von PB (RR = 136 ± 14,6 mmHg). Die Änderungen sind jedoch nicht signifikant.

3. Belastungsstufe = 11o W:
Gegenüber dem Ausgangswert von 157 ± 11,9 mmHg erfolgt eine leichte, nicht signifikante Senkung des systol. Blutdruckes nach kombinierter MD/PB-Gabe bzw. nach PB-Gabe um 6 mmHg auf 151 ± 17,9 mmHg bzw. 151 ± 12,7 mmHg. Unter MD liegt RR bei 162 ± 15,o mmHg, also geringgradig höher als ohne Medikament, doch deutlich und signifikant höher als unter PB und 36 Stunden nach Absetzen von PB (RR = 146 ± 14,8 mmHg).

Belastungsstufen 14o W, 17o W und 2oo W:
Wie aus Tab.4 zu entnehmen ist, sind in den letzten 3 Be-

lastungsstufen leichte, doch nicht signifikante RR-Senkungen um 3-4% sowohl unter kombinierter MD/PB-Medikation, unter PB-Gabe als auch 36 Stunden nach Absetzen von PB gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten zu beobachten. Die systol. Blutdruckwerte nach MD zeigen dagegen eine geringe, nicht signifikante Erhöhung um ca. 3% ebenfalls in allen 3 Belastungsstufen.

3.4.2 Pulsverhalten in Ruhe und unter Belastung: (vgl. Tab.5, Abb.11)

Ruhe: Eine signifikante Senkung der Herzfrequenz in Ruhe gegenüber dem Ausgangswert von 67 $\pm$ 7,6 min^{-1} tritt sowohl unter kombinierter MD/PB-Gabe (51 $\pm$ 6,9 min^{-1}), unter PB-Gabe (54 $\pm$ 4,5 min^{-1}) als auch noch 36 Stunden nach Absetzen von PB (55 $\pm$ 6,2 min^{-1}) auf. Die Herzfrequenz nach MD ist mit 58 $\pm$ 8,7 min^{-1} eher leicht und nicht signifikant erniedrigt.

Belastung: Wie im einzelnen aus Tab.5 zu entnehmen ist, sind in allen Belastungsstufen die Herzfrequenzen nach kombinierter MD/PB-Gabe um 16-18%, nach alleiniger PB-Gabe um 12-13% und 36 Stunden nach Absetzen von PB noch um 1o-12% deutlich und signifikant gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten erniedrigt.
Die unter MD in den niedrigen Belastungsstufen (5o W bis 11o W) noch auftretende, geringgradige Herzfrequenz-Senkung von ca. 4% gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten nivelliert sich unter höherer Belastung, ab der 17o W - Stufe ist kein Unterschied mehr zu verzeichnen.

3.4.3 Verhalten des angenäherten myokardialen Sauerstoff-verbrauches (RR x HF): (vgl. Tab.6, Abb.12)

Ruhe: Das Produkt (RR x HF) als indirekter Parameter für den Einblick in den myokardialen Sauerstoff-Verbrauch (vgl. Disk.-Pkt. 4.3) ist nach kombinierter Gabe von MD und PB um 24%, nach alleiniger PB-Gabe um 22% und 36 Stunden nach Absetzen von PB ebenfalls noch um 22% deutlich und signifikant geringer als ohne Medikament.
Unter MD liegt (RR x HF) zwar ebenfalls etwas niedriger als der Ausgangswert, allerdings nur um 13% und daher nicht mehr signifikant.

Belastung: Unter leichter Belastung (5o-8o W) verhält sich (RR x HF) nach kombinierter Gabe von MD und PB, nach PB und 36 Stunden nach Absetzen von PB ähnlich wie in Ruhe, die jeweiligen Unterschiede gegenüber dem Ausgangswert sind ebenfalls signifikant und betragen 23%, 17-19% und 19%. Der MD-Wert dagegen nähert sich immer stärker dem Ausgangswert.

Unter mittlerer Belastung (11o-14o W) ist (RR x HF) nach der MD/PB-Medikation um 19-21%, nach PB sowie 36 Stunden nach Absetzen von PB um 16-17% signifikant niedriger als ohne Medikament. Der MD-Wert unterscheidet sich hier nicht mehr vom Ausgangswert.

In den höchsten Belastungsstufen (17o-2oo W) beträgt die (RR x HF)-Verringerung nach kombinierter MD/PB-Gabe noch 18-19%, nach alleiniger PB-Gabe 15-16% und 36 Stunden nach Absetzen von PB noch 9-13% gegenüber dem Ausgangswert. Die Unterschiede sind hier allerdings nur teilweise signifikant. Nach Gabe von MD liegt (RR x HF) hier sogar eher geringgradig höher (4-6%) als ohne Medikament.

(im einzelnen siehe Tab.6, Abb.12)

RR (mmHg)	I	II	III	IV	V
Ruhe	122	123	121	119	117
s	7,5	11,o	9,7	9,4	7,2
p > o,o5	n. s.				
5o W	136	134	13o	128	126
s	13,4	14,1	14,7	1o,3	12,3
p > o,o5	n. s.				
8o W	146	149	138	139	136
s	12,7	16,7	18,2	13,o	14,6
p > o,o5	n. s.				
11o W	157	162	151	151	146
s	11,9	15,o	17,9	12,7	14,8
p < o,o5	⌊ ⌊				
14o W	168	173	163	163	162
s	12,1	17,9	21,4	16,o	14,4
p > o,o5	n. s.				
17o W	18o	187	173	175	172
s	13,o	22,5	22,9	17,9	17,5
p > o,o5	n. s.				
2oo W	192	198	184	185	187
s	14,7	21,7	23,2	16,4	15,1
p > o,o5	n. s.				

Tab.4: Systolischer Blutdruck RR in Ruhe und unter Belastung.
Angabe der Mittelwerte aus n = 11 mit Standardabweichungen s.
Signifikanz ab p< o,o5

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss

zu Tab.4: Fortsetzung:

II = Messung nach Einnahme von Beta-Methyldigoxin

III = Messung nach Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol

IV = Messung nach Einnahme von Penbutolol

V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

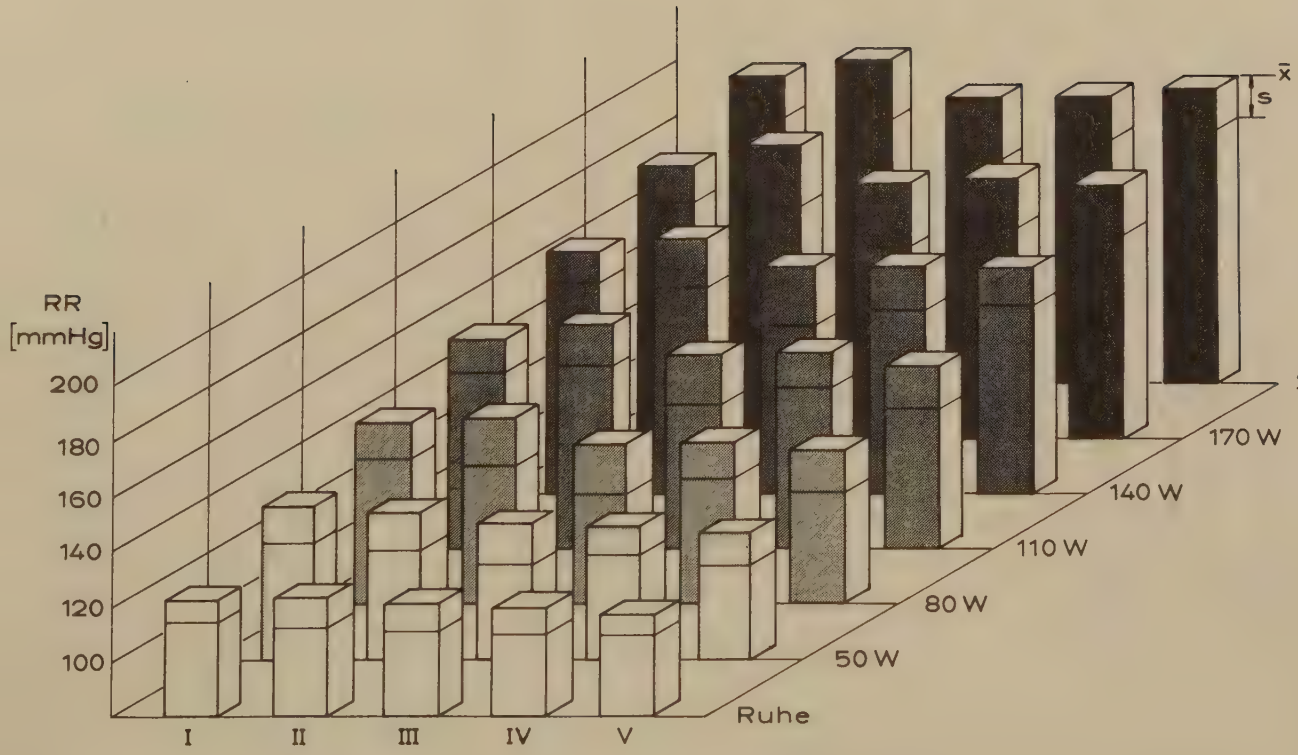

Abb.1o: Graphische Darstellung des systolischen Blutdruckverhaltens unter fahrradergometr. Belastung. (Mittelwerte $\bar{x}$ mit Standardabweichungen s aus n = 11)

Fortsetzung Abb.1o :

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss

II = Messung nach Einnahme von Beta-Methyldigoxin

III = Messung nach Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol

IV = Messung nach Einnahme von Penbutolol

V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

HF (min^{-1})	I	II	III	IV	V
Ruhe	67	58	51	54	55
s	7,6	8,7	6,9	4,5	6,2
p< o,o5					
5o W	98	94	8o	85	86
s	6,6	9,2	7,1	6,o	6,4
p< o,o5					
8o W	1o8	1o4	89	95	95
s	6,2	8,1	6,9	7,2	8,1
p< o,o5					
11o W	118	114	98	1o2	1o4
s	6,7	9,6	5,7	8,1	1o,6
p< o,o5					
14o W	13o	125	1o7	113	115
s	8,6	9,4	7,1	1o,5	11,7
p< o,o5					
17o W	14o	139	119	122	127
s	1o,o	1o,4	1o,o	11,1	13,5
p< o,o5					
2oo W	151	152	127	131	14o
s	12,8	11,1	11,2	1o,8	13,7
p< o,o5					

Tab.5: Herzfrequenz HF in Ruhe und unter Belastung.

Fortsetzung Tab.5 :

Angabe der Mittelwerte aus n = 11 mit Standardabweichungen s.
Signifikanz ab $p < 0{,}05$

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

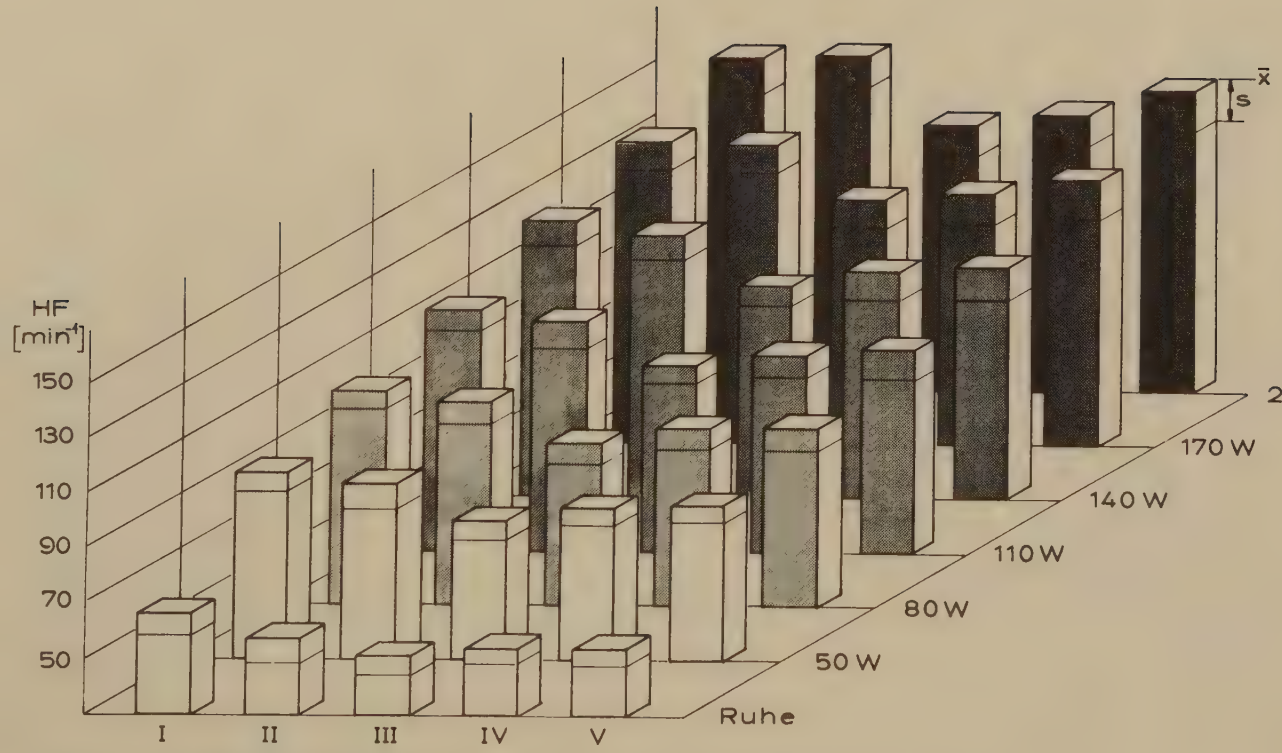

Abb.11: Graphische Darstellung des Herzfrequenz - Verhaltens unter fahrradergometr. Belastung. (Mittelwerte $\bar{x}$ mit Standardabweichungen s aus n = 11)

Fortsetzung Abb.11 :

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

RR x HF ($x10^3$)	I	II	III	IV	V
Ruhe	8,2	7,1	6,2	6,4	6,4
s	1,09	1,36	1,20	0,69	0,91
$p < 0,05$					
50 W	13,5	12,6	10,4	10,9	10,8
s	1,39	2,02	1,73	1,21	1,48
$p < 0,05$					
80 W	15,9	15,5	12,3	13,2	12,9
s	1,65	2,30	2,32	1,62	1,81
$p < 0,05$					
110 W	18,5	18,5	14,9	15,3	15,2
s	1,86	2,59	2,30	1,62	2,35
$p < 0,05$					
140 W	21,9	21,7	17,4	18,3	18,6
s	2,14	2,83	3,10	2,52	2,79
$p < 0,05$					
170 W	25,3	26,8	20,7	21,4	21,3
s	2,50	3,51	4,19	2,89	3,52
$p < 0,05$					
200 W	28,9	29,9	23,4	24,2	26,2
s	3,72	3,67	3,99	2,57	3,62
$p < 0,05$					

Tab.6: Angenäherter myokardialer O_2-Verbrauch als Produkt (RR x HF) in Ruhe und unter Belastung.

Fortsetzung Tab.6 :

Angabe der Mittelwerte aus n = 11 mit Standardabweichungen s.
Signifikanz ab $p < 0{,}05$

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

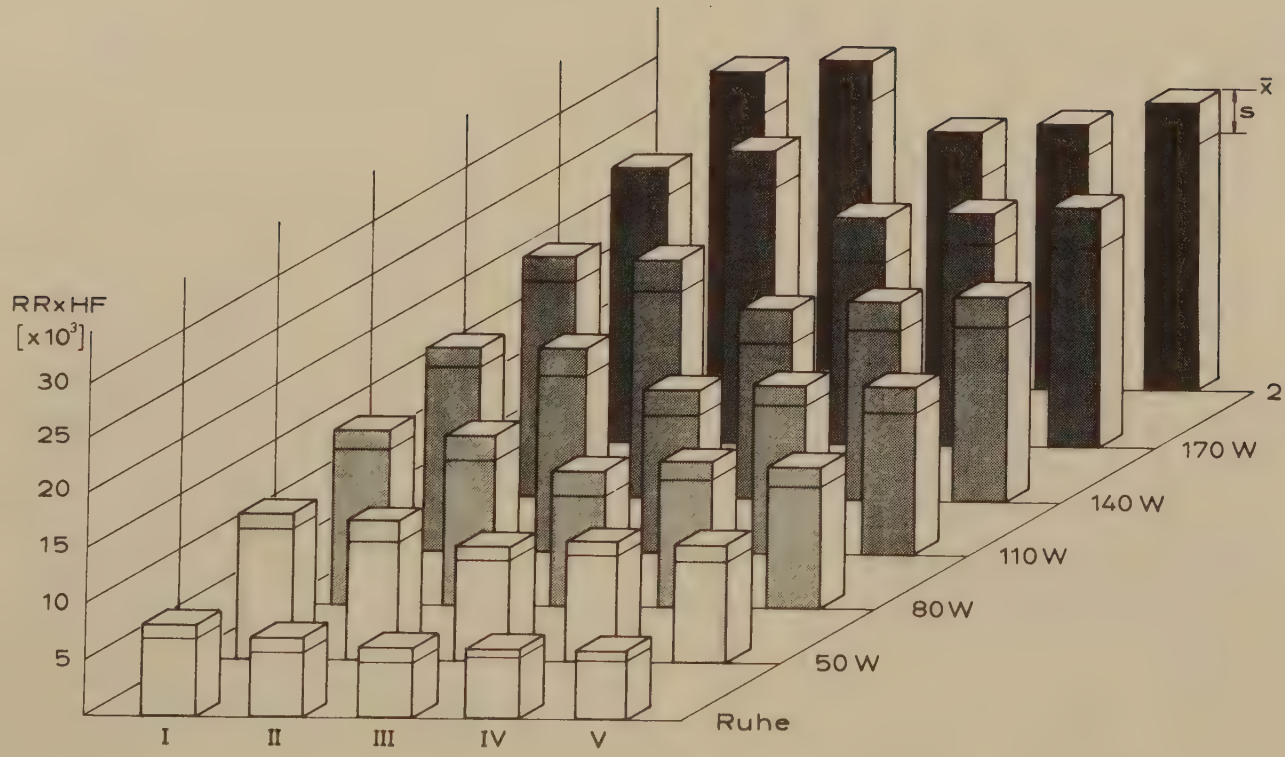

Abb.12: Graphische Darstellung des Verhaltens des angenäherten myokardialen Sauerstoffverbrauches unter fahrradergometr. Belastung. (Mittelwerte $\bar{x}$ mit Standardabweichungen s aus n = 11)

Fortsetzung Abb.12 :

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

3.5 Spirometrische Untersuchungen

3.5.1 Verhalten der Vitalkapazität: (vgl. Tab.7, Abb.13)

Die Vitalkapazität zeigt während des gesamten Untersuchungsganges keine signifikanten Veränderungen:
Der Ausgangswert von 4,69 ± o,819 l bleibt unter MD im wesentlichen unverändert (4,72 ± o,794 l), auch nach zusätzlicher Gabe von PB und nach alleiniger PB - Gabe zeichnen sich ähnliche, wenn auch etwas niedrigere Werte für die Vitalkapazität ab (4,56 ± o,8o4 l bzw. 4,53 ± o,794 l). Das Ergebnis 36 Std. nach Absetzen von PB liegt in demselben Bereich (4,56 ± o,786 l).

3.5.2 Verhalten der 1-sec-Ausatmungskapazität: (vgl. Tab.7, Abb.14)

Gegenüber dem Ausgangswert von 4,o7 ± o,79o l/sec erfolgt unter MD eine leichte Zunahme auf 4,2o ± o,67o l/sec, die jedoch statistisch nicht signifikant ist.
Die 1-sec-Ausatmungskapazität unter komb. Gabe von MD u. PB (4,o4 ± o,686 l/sec) und unter alleiniger Gabe von PB (4,o4 ± o,723 l/sec) liegen im selben Niveau wie der Ausgangswert, sind aber im Vergleich zum MD - Wert leicht, doch signifikant verringert. Ein ähnlicher Wert ergibt sich auch 36 Std. nach Absetzen von PB, dieser beträgt jetzt 4,o5 ± o,686 l/sec.

	I	II	III	IV	V
VK (l)	4,69	4,72	4,56	4,53	4,56
s (l)	o,819	o,794	o,8o4	o,794	o,786
p > o,o5	n. s.				
1"-K(l/sec)	4,o7	4,2o	4,o4	4,o4	4,o5
s (l/sec)	o,79o	o,67o	o,686	o,723	o,686
p < o,o5					

Tab.7: Vitalkapazität VK und 1 sec - Ausatmungskapazität 1"-K in Ruhe.
Angabe der Mittelwerte aus n = 13 mit Standardabweichungen s.
Signifikanz ab p < o,o5

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einwöchiger Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

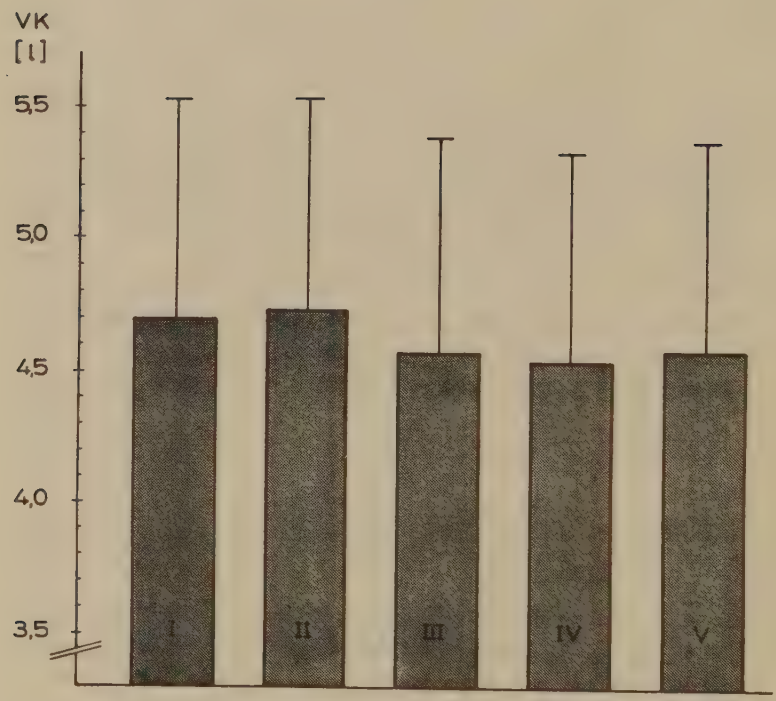

Abb.13: Verhalten der Vitalkapazität.
Mittelwerte mit Standardabweichungen aus n = 13

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einer weiteren einwöchigen alleinigen Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

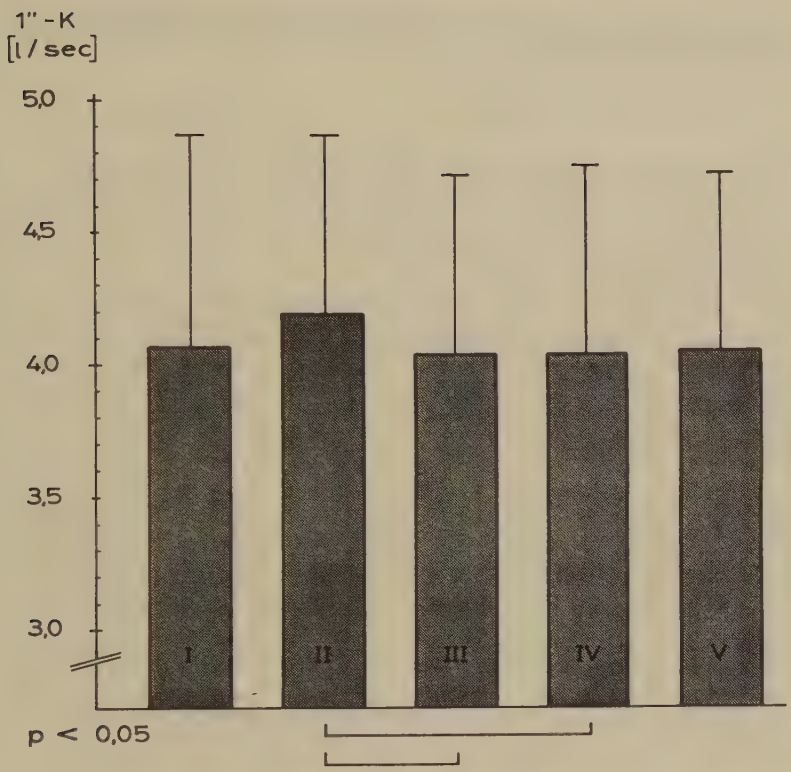

Abb. 14: Verhalten der 1 sec - Ausatmungskapazität.
Mittelwerte mit Standardabweichungen aus n = 13
Angabe von Signifikanzen zwischen den einzelnen Blöcken

I = Messung ohne Medikamenteneinfluss
II = Messung nach einwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin
III = Messung nach dreiwöchiger Einnahme von Beta-Methyldigoxin und Penbutolol
IV = Messung nach einer weiteren einwöchigen alleinigen Einnahme von Penbutolol
V = Messung 36 Std. nach Absetzen von Penbutolol

3.6 Im Einzelfall auftretende, subjektive Nebenwirkungen unter der Medikation

3.6.1 nach Beta-Methyldigoxin:

- Zwei Probanden beschreiben ein zeitweise in Ruhe auftretendes Herzklopfen bei verminderter Pulsfrequenz.
- Gastrointestinale Beschwerden treten bei keinem der Probanden auf.
- Drei Probanden berichten von einer erhöhten, überwiegend morgens auftretenden Diurese mit auffallend hellem Urin.

3.6.2 nach Penbutolol:

- Müdigkeit und allgemeine Abgespanntheit treten in insgesamt fünf Fällen auf, wobei zwei Probanden vor allem über "schwere Beine" und verminderte Leistungsfähigkeit klagen, während bei einem anderen dagegen psychische Indifferenz und eine "gewisse Gleichgültigkeit" im Vordergrund stehen.
- Ein Proband klagt über zeitweise auftretendes, starkes nächtliches Schwitzen, verbunden mit Durchschlafstörungen.
- Zwei Probanden beobachten eine Hypermotilität des Darmes, einer davon mit vermehrtem Appetit.
- In zwei weiteren Fällen werden kalte Extremitäten und leichtes Frieren beschrieben.
- Bei einem Proband tritt eine subjektiv empfundene "Sehstörung" in Form von leichten Akkommodationsstörungen auf.

4. DISKUSSION

4.1 EKG - Zeiten

Veränderungen der Herzfunktion, z.B. durch medikamentöse Einflüsse, werden am häufigsten durch Messung der EKG-Zeiten erfasst.
Stellen diese Parameter auch sehr grobe und nur indirekte Zugangswege zur Herzfunktion dar, so korrelieren einige davon (z.B. QT-Zeit, PQ-Zeit, T-Wellen-Amplitude) doch relativ gut mit der Serumkonzentration bestimmter herzwirksamer Medikamente (BELZ et al (1978), KRAEMER et al (1980), LeWINTER et al (1977), HAASIS (1977)). Die erhebliche klinische Relevanz der EKG-Zeiten, bei gleichzeitig einfacher und nichtinvasiver Messbarkeit, erscheint bei unseren herzgesunden, freiwilligen Probanden als besonders geeignet, Aussagen über die kardialen Einflüsse und Interaktionen von Digitalis und Betablocker treffen zu können.

QT_K: Die QT-Zeit wird nach BAZETT (1920) frequenzkorrigiert, um die störenden Einflüsse der Herzfrequenz zu vermindern, also um einen von den jeweils unterschiedlichen Herzfrequenzen im wesentlichen unabhängigen Parameter - die QT_K-Zeit - zu erhalten.
Nach der einwöchigen Digitalis-Einnahme zeigt sich bei unseren Probanden eine deutliche und statistisch signifikante Verkürzung der QT_K-Zeit um 34 ms von 414 $\pm$ 25,9 ms auf 380 $\pm$ 25,6 ms. Nach Betablocker erhalten wir eine etwas geringere, doch ebenfalls signifikante Verkürzung der QT_K-Zeit um 27 ms auf 387 $\pm$ 18,0 ms.
Autoren anderer Studien (BELZ et al (1978), HAASIS et al (1980), KRAEMER et al (1980), LeWINTER et al (1977)) kommen zu ähnlichen Ergebnissen. Im Falle von Digitalis beschreiben KRAEMER et al (1980) sogar eine strenge lineare Korrelation zwischen der QT_K-Zeit-Verkürzung und der Höhe des Serum-Digoxinspiegels. Eine mögliche Erklärung für die digitalisverkürzte QT_K-Zeit findet sich in der unter Digitalis zu beobachtenden Abnahme der absoluten Refraktärzeiten in den Pur-

kinje- und Myokardfasern (FORTH et al (1980)). Der Grund für eine QT_K-Zeit-Verkürzung unter Betablocker ist dagegen weitgehend unklar.
Interessanterweise kommt es nach kombinierter Gabe von Digitalis und Betablocker zu einem additiven Effekt: die QT_K-Zeit verkürzt sich nach dreiwöchiger Gabe von Digitalis und Betablocker von 414 ± 25,9 ms auf 366 ± 20,1 ms, also um insgesamt 48 ms.
In diesem Zusammenhang muss erwähnt werden, dass Digitalis und Betablocker auf zellulärer Ebene ganz unterschiedliche Wirkungsmechanismen besitzen. Digitalis wirkt beispielsweise sehr wahrscheinlich über eine Hemmung der membrangebundenen Na^+-K^+-ATPase (AKERA et al (1977)) mit Veränderung des intrazellulären Natrium/Kalium-Quotienten und dadurch erhöhter intrazellulärer Freisetzung von Kalziumionen. Dies bildet sowohl den Hintergrund für die elektrophysiologischen Effekte (u.a. QT_K-Zeit-Verkürzung, Verkürzung der Refraktärzeit) wie auch für die wichtigen positiv inotropen Eigenschaften von Digitalis. Betablocker dagegen besitzen ihre Angriffspunkte im Adenylcyclase-System, lagern sich spezifisch an dessen Betarezeptoren an und verhindern so die entsprechende sympathisch vermittelte Zellantwort (SIEGENTHALER et al (1979)). Sicher sind diese so unterschiedlichen und unabhängig voneinander ablaufenden Wirkungsmechanismen der beiden Medikamente ein wesentlicher Faktor, will man die Effekte einer kombinierten Digitalis/Betablocker-Therapie - nicht nur in Bezug auf die QT_K-Zeit - richtig beurteilen.

QRS: Der QRS-Komplex ändert sich bei unseren Probanden gegenüber dem Ausgangswert von 115 ± 17,7 ms unter den einzelnen Medikationen nicht, hierauf scheinen weder Digitalis noch Betablocker - zumindest im therapeutischen Bereich - grössere Einflüsse zu besitzen.

PQ: Der Ausgangswert für die PQ-Zeit (158 ± 16,6 ms) ändert sich bei unseren herzgesunden Probanden weder unter Digitalis (159 ± 17,4 ms) noch unter Betablocker (164 ± 16,5 ms). Nach

kombinierter Gabe von Digitalis und Betablocker beträgt die PQ-Zeit 166 ± 15,3 ms, auch dieser Wert liegt unwesentlich und statistisch nicht signifikant höher als der Ausgangswert. Ähnliche Befunde zeigen sich auch in den Untersuchungen von LeWINTER et al (1977), die ebenfalls bei Herzgesunden weder nach Digitalis noch nach Betablocker eine verlängerte Überleitungszeit (PQ-Zeit) fanden. Allerdings war nach kombinierter Gabe der Medikamente die PQ-Zeit dort signifikant länger.

Es stellt sich die Frage, ob überhaupt und wie die PQ-Zeit durch Digitalis und Betablocker beeinflusst wird?
Digitalis besitzt neben der weit wesentlicheren positiv inotropen Wirkung auf das Herz zusätzlich eine "indirekte", vagomimetische Wirkung, die sich aufgrund der entsprechenden Repräsentation vagaler Fasern vor allem an Sinusknoten, Vorhöfen und AV-Knoten bemerkbar macht. So kommt es nach Digitalis beispielsweise zu einer zwar geringen, doch messbaren Herzfrequenz-Senkung auch bei Herzgesunden, die durch Vagolyse mittels Atropin vollständig wieder aufgehoben werden kann und streng von der wesentlich stärkeren digitalisbedingten Herzfrequenz-Senkung bei Herzinsuffizienz zu unterscheiden ist. Denn letztere kommt nicht durch einen vagomimetischen Effekt zustande, sondern ist sekundäre Folge der Erhöhung des HZV durch Digitalis bei herzinsuffizienten Petienten (vgl. HAASIS (1983). Im Bereich des AV-Knotens führt nun dieser digitalisbedingte vagomimetische Effekt zur Verlängerung der Refraktärzeit und damit zu einer theoretisch denkbaren verzögerten Erregungsüberleitung.
Betablocker benützen, wie schon erwähnt, grundsätzlich einen anderen Weg, die Herzfunktion zu beeinflussen. Die Wirkung auf den AV-Knoten ist jedoch ähnlich und zeigt sich - durch Abschirmen des Sympathikus und damit Überwiegen des Vagotonus - wahrscheinlich ebenfalls in einer verlängerten Überleitungszeit.
Dass sich innerhalb unserer Untersuchungen die PQ-Zeit dennoch nicht wesentlich ändert, liegt möglicherweise daran, dass das gesunde Herz diese (Vagus-vermittelten) Einflüsse

kompensieren kann. Im Falle von Digitalis dürfte dies zumindest im therapeutischen Bereich möglich sein, bei dem evtl. direkte (toxische) Glykosid-Wirkungen auf den AV-Knoten noch nicht zum Tragen kommen. Interessanterweise beobachten wir bei unseren gesunden Probanden auch nach kombinierter Gabe von Digitalis und Betablocker keine signifikante Verlängerung der PQ-Zeit.
Vermutlich ganz anders stellt sich die Situation bei Patienten mit KHE und insbesondere mit gestörter Sinusknoten-Funktion ("sick-sinus") dar. Solche Patienten benötigen einen kompensatorisch erhöhten Sympathotonus, um eine ausreichende Herzfrequenz aufrecht zu erhalten. Theoretisch wirken sich hierbei Digitalis und Betablocker auch stärker verzögernd auf den AV-Knoten aus. Ausgehend von ihrer zusätzlichen klinischen Erfahrung verweisen daher verschiedene Autoren (LeWINTER et al (1977), SEIPEL et al (1977), VASQUEZ et al (1979)) übereinstimmend auf die Gefahr bedrohlicher Überleitungsstörungen bis hin zum AV-Block höheren Grades unter einer unkritischen Digitalis- und Betablocker-Medikation bei Patienten mit KHE oder "sick-sinus".

ΔT: Nach der Digitalis-Medikation nimmt bei unseren herzgesunden Probanden die T-Wellen-Amplitude um 25% ab, von o,44 ± o,115 mV auf o,33 ± o,125 mV.
Veränderungen der Endstrecke im EKG, wozu auch die T-Wellen-Formation gehört, werden unter einer Digitalis-Therapie häufig beobachtet. Im klassischen Fall zeigt sich im EKG eine muldenförmig gesenkte ST-Strecke in Verbindung mit einer T-Wellen-Abflachung links praecordial, die auch schon im therapeutischen Glykosidbereich auftreten kann und als sogenannte "Digitalisimprägnation" bezeichnet wird. Die eigentliche Ursache dieser digitalisinduzierten Endstreckenveränderungen ist bis heute nicht eindeutig geklärt, man diskutiert einen Zusammenhang mit der intrazellulären K^+-Verarmung durch Hemmung der membrangebundenen Na^+-K^+-ATPase (HAASIS (1983), SWEADNER et al (198o)).
In der Literatur finden sich mehrere Versuche, die T-Wellen-

Veränderungen genauer zu erfassen, insbesondere hinsichtlich evtl. quantitativ fassbarer Zusammenhänge der T-Wellen-Reduktion mit dem Serum-Glykosidspiegel. Z.B. fanden KRAEMER et al (1980) eine zumindest für den therapeutischen Bereich geltende Abhängigkeit der T-Wellen-Reduktion mit der Höhe des Serum-Digoxinspiegels. Auch andere Autoren beschreiben diese digitalisbedingten T-Wellen-Abflachungen, die sowohl bei Herzgesunden, noch ausgeprägter aber bei Koronarpatienten auftreten können (BELZ et al (1978), LEHMANN et al (1977)).
Unter alleinigem Betablocker-Einfluss dagegen nimmt die Höhe der T-Wellen-Formation deutlich zu und liegt mit 0,51 $\pm$ 0,164 mV um 16% höher als der Ausgangswert und 0,18 mV (d.h. 55%) höher als der Wert nach Digitalis-Gabe.
Eine hohe T-Welle beobachtet man gehäuft bei Überwiegen vagotoner Einflüsse auf das Herz und bezeichnet dieses Phänomen als das sogenannte "Vagotonie-T" (BÖRGER (1978)). Das Auftreten dieser hohen T-Welle nach Betablocker dürfte also Folge des nach Abschirmung der Betarezeptoren überwiegenden Vagotonus auf das Herz sein.
Interessanterweise bleibt aber unter kombinierter Gabe von Digitalis und Betablocker die T-Wellen-Reduktion genauso stark ausgeprägt wie unter alleiniger Digitalis-Gabe. Vermutlich stehen in diesem Falle die vagotonen Einflüsse auf die T-Wellen-Formation (die, wie schon erwähnt, als indirekte Glykosidwirkungen auch von Digitalis ausgehen) gegenüber den eher direkt vermittelten Digitalis-Wirkungen zurück, die, wie oben dargestellt, sehr wahrscheinlich den Weg über Hemmung der Membran-ATPase mit Veränderung der intrazellulären K^+-Konzentration gehen.

4.2 Mechanokardiogramm

4.2.1 systolische Zeitintervalle STI

Die systolischen Zeitintervalle QS_2I, LVETI und PEPI (Gesamtsystole, Austreibungszeit und Anspannungszeit, jeweils frequenzkorrigiert) erhält man aus gleichzeitiger Registrierung von PKG, VPK und einer Referenz-EKG-Ableitung. Da sie relativ einfach und auf nichtinvasivem Weg zu ermitteln sind, werden sie bei klinischen Studien, für die invasive Herzkatheter-Untersuchungen nicht geeignet sind, häufig angewandt. Veränderungen des peripheren Gefässwiderstandes und damit einhergehende hämodynamische Veränderungen können hierbei natürlich nicht ausgeklammert werden. Diese stören die nichtinvasiv ermittelten Parameter und schränken die hieraus gewonnenen Folgerungen bezüglich der Herzfunktion naturgemäss ein. Dennoch liegen eine Reihe von Untersuchungen vor, die eine teilweise sehr enge Korrelation der extern gemessenen STI mit den entsprechenden, mittels Herzkatheter blutig gewonnenen Parametern aufzeigen (GARRARD et al (197o), MARTIN et al (1971)). Wenn auch unter dem erwähnten Vorbehalt und höchstens semiquantitativ, so erlauben die STI doch einige wesentliche Aussagen über die Kontraktilität des linken Ventrikels (CHEN et al (1979), GARRARD et al (197o), HAASIS (1977), HUNT et al (197o)).
Einige Beispiele hierfür erscheinen notwendig: eine Leistungsminderung des Myokards, z.B. bei Herzinsuffizienz, zeigt sich in einer Verlängerung der Anspannungszeit PEPI, einer Verkürzung der Austreibungszeit LVETI und in einem folglich ansteigenden PEP/LVET-Quotienten (CHEN et al (1979), WEISSLER et al (1968)). Die Gesamtsystole QS_2I, die sich aus PEPI und LVETI zusammensetzt, bleibt dabei jeweils im wesentlichen konstant. Nach GARRARD et al (197o) korreliert die Verringerung des Quotienten PEP/LVET mit einer Steigerung der angiographisch gemessenen Auswurffraktion. Ausserdem verhält sich PEP/LVET umgekehrt proportional zur Kontraktilität des linken Ventrikels (AHMED et al (1972)). In Anwendung auf die Klinik liegen Un-

tersuchungen vor, nach denen sich die Bestimmung der STI angeblich als geeignete Parameter zur Kontrolle des Therapieerfolges bei Patienten mit Myokardinfarkt und latenter oder manifester Linksinsuffizienz erwiesen haben (ENGELHARDT et al (198o)).
Im Rahmen unserer Arbeit interessiert die Frage, welche Wirkungen Digitalis und Betablocker auf die Herzfunktion, insbesondere auf Kontraktilität und Auswurfleistung, besitzen und ob, bzw. wie sich die beiden Medikamente in ihrer Wirkung gegenseitig beeinflussen.
Um diesbezüglich hinreichende Aussagen machen zu können, erscheint die Bestimmung der systolischen Zeitintervalle trotz der genannten Einschränkungen als eine geeignete Methode gerade bei unseren freiwilligen und herzgesunden Probanden.
Nach unseren Untersuchungen ändert sich die Anspannungszeit PEPI von ursprünglich 126 ± 8,8 ms weder unter alleiniger Digitalis-Gabe (127 ± 1o,8 ms) noch unter kombinierter Gabe von Digitalis und Betablocker (126 ± 8,7 ms).
Dagegen verkürzt sich die Austreibungszeit LVETI (Ausgangswert 414 ± 12,3 ms) nach Digitalis und ebenso nach Digitalis und Betablocker deutlich um 14 ms bzw. um 17 ms auf 4oo ± 11,7 ms bzw. auf 397 ± 12,6 ms.
Dass sich die Anspannungszeit nicht ändert, ist in gewisser Hinsicht ein überraschendes Ergebnis, wirkt doch Digitalis positiv inotrop, also kontraktilitätssteigernd auf das Myokard. Dies sollte sich, wie in der Arbeit von CRAWFORD et al (1975) an Patienten mit KHE und latenter Herzinsuffizienz ausgeführt, in einer PEPI-Verkürzung und in einer Verringerung des Quotienten PEP/LVET bemerkbar machen. Auch letzteres, die Verringerung des Quotienten PEP/LVET lässt sich in unseren Untersuchungen nicht feststellen.
Auf der Suche nach einer Erklärung für diese bei unseren Probanden scheinbar fehlende myokardiale Kontraktilitätssteigerung nach Digitalis, scheint es notwendig, die unterschiedlichen kardiovaskulären Gegebenheiten bei Herzgesunden und bei Patienten mit KHE und latenter Herzinsuffizienz näher zu beleuchten:

Bei Herzgesunden befindet sich das Myokard in einem funktionell günstigen Arbeitsbereich, d.h. bei normalem preload, also normaler Myokardvordehnung, wird ein ausreichendes Schlagvolumen erreicht. Dagegen ist bei einer Myokardinsuffizienz das Schlagvolumen nicht mehr ausreichend und es werden die noch zur Verfügung stehenden Kompensationsmechanismen beansprucht. Neben einer Erhöhung des Sympathotonus mit Steigerung der Herzfrequenz, wird entsprechend des Frank-Starling-Mechanismus versucht, die Auswurfleistung durch stärkere Myokardvordehnung, d.h. durch Erhöhung des preload, zu verbessern (HAASIS (1983), SIEGENTHALER (1979)). Digitalis bewirkt nun hier eine entscheidende Besserung der kardialen Situation mit Verringerung der Herzgrösse, Tonisierung der Herzwand und als Ausdruck einer erhöhten Kontraktilität wohl auch eine Verkürzung der Anspannungszeit. Herzgesunde bieten keine solche, durch Digitalis therapierbare, pathologische Veränderungen der Herzfunktion, daher sind entsprechende Auswirkungen auf die Anspannungszeit auch nicht zu erwarten. Weiterhin wird gerade bei Herzgesunden über eine allgemeine digitalisbedingte Gefässtonisierung möglicherweise der periphere Gefässwiderstand erhöht (MIKKELSEN et al (1979), RODMAN et al (1961)), wiederum mit Rückwirkungen auf die myokardiale Anspannungszeit PEPI. Nach WEISSLER et al (1968) scheint PEPI sogar direkt proportional vom Gefässwiderstand abhängig zu sein.

Auch die sich unter Digitalis verkürzende Austreibungszeit LVETI bei unseren herzgesunden Probanden muss im Zusammenhang mit der veränderten Hämodynamik gesehen werden: die diskutierte digitalisbedingte Tonisierung der Gefässwände bewirkt einerseits eine periphere Widerstandserhöhung, andererseits möglicherweise über ein "venöses pooling"(z.B. im Splanchnikus-Bereich bei Portal- bzw. Mesenterialvenenkontraktion) auch eine Abnahme des venösen Rückstroms (vgl. RODMAN et al (1961)). Beide Faktoren zusammen, periphere Widerstandserhöhung und Abnahme des venösen Rückstroms, könnten so theoretisch zu einer Reduktion des Schlagvolumens führen, mit der denkbaren Folge einer Verkürzung der Austreibungszeit

bei unseren Probanden.

Betablocker allein zeigt auf LVETI keinen Einfluss, dagegen wird PEPI gegenüber dem Ausgangswert von 126 ± 8,8 ms um 8 ms auf 134 ± 9,1 ms verlängert, wahrscheinlich aufgrund eines negativ inotropen Effektes bei Abschirmung des Sympathikus mit Abnahme der myokardialen Kontraktilität. Über ähnliche Ergebnisse nach Betablocker berichten auch andere Autoren (CRAWFORD et al (1975), LeWINTER et al (1975)).
Interessanterweise nähert sich die durch Betablocker verlängerte Anspannungszeit PEPI nach Zugabe von Digitalis wieder dem Ausgangswert, ein negativ inotroper Einfluss des Betablokkers dürfte also durch Digitalis kompensiert werden. Offensichtlich spielen auch hier die schon beschriebenen unterschiedlichen Wirkungsmechanismen der beiden Medikamente, die sehr wahrscheinlich gleichzeitig ablaufen können ohne sich gegenseitig zu beeinflussen, eine entscheidende Rolle.

Die Gesamtsystole QS_2I ist entsprechend ihrer Zusammensetzung aus Anspannungszeit und Austreibungszeit (QS_2I = PEPI + LVETI) eng mit LVETI verknüpft und zeigt folglich unter den jeweiligen Medikationen auch die gleichen Veränderungen. Lediglich unter Betablocker-Einfluss verlängert sich aufgrund der verlängerten Anspannungszeit PEPI auch die Gesamtsystole QS_2I leicht gegenüber dem Ausgangswert.

Zusammenfassend hat innerhalb unserer Untersuchungen die Zugabe von Betablocker keinen Einfluss auf die digitalisveränderten STI wie Anspannungszeit PEPI und Austreibungszeit LVETI, die als angenäherte Parameter für die Myokardfunktion angesehen werden Können. Digitalis-Wirkungen am Herzen bleiben, bedingt durch die unterschiedlichen Ansatzpunkte der beiden Medikamente, vermutlich also auch unter einer kombinierten Digitalis/Betablocker-Therapie erhalten (vgl. CRAWFORD et al (1975)).

4.2.2 zentrale Pulswellenlaufzeit

Die zentrale Pulswellenlaufzeit kann mit Hilfe einer gleichzeitigen Ableitung von Phonokardiogramm (PKG) und Karotispulskurve (CPK) relativ einfach und auf nichtinvasivem Weg gewon-

nen werden (siehe Pkt. 2.3.1). Bisher wurden allerdings noch sehr wenige Untersuchungen darüber durchgeführt, ob und auf welche Weise sich hämodynamische oder kardiale Funktionsänderungen, z.B. unter Einfluss herzwirksamer Medikamente, auf die zentrale Pulswellenlaufzeit niederschlagen.
Die Einbettung des zentralen arteriellen Gefässes in den benachbarten Gewebeverband macht dieses System zu einem äusserst komplexen Gebilde, das vielfältigen Einflüssen und Störungen ausgesetzt ist. Einfache externe Messungen können daher die Situation nur sehr grob und stark vereinfacht wiedergeben. Auftretende Änderungen des gemessenen Parameters in die eine oder andere Richtung haben beschränkte Aussagekraft und sind mit Vorbehalt zu interpretieren.
So haben wir die zentrale Pulswellenlaufzeit auch eher aus Neugier als aus dem wohlbegründeten theoretischen Konzept heraus bestimmt, damit etwa Aufschlüsse über die medikamentöse Beeinflussung der aortennahen Hämodynamik zu erhalten.

Unter keiner der Medikationen, weder unter Digitalis noch unter Betablocker, ändert sich die zentrale Pulswellenlaufzeit signifikant. Dennoch wird deutlich, dass sie im Vergleich zu den anderen Werten (Ausgangswert: 27,7 $\pm$ 3,43 ms, nach Betablocker: 28,7 $\pm$ 4,42 ms, nach Kombination Digitalis/Betablokker: 27,o $\pm$ 4,63 ms) unter Digitalis (25,5 $\pm$ 4,8o ms) zur Verkürzung tendiert.
Während man aus der Form der CPK inzwischen wichtige Informationen über die Herzfunktion, insbesondere über Veränderungen des Klappenapparates oder der Ausflussbahn, gewinnen kann (TAVEL(1972)), bleibt die Beziehung zwischen Pulswelle und Blutstrom am intakten Gefässsystem weiterhin unklar. Denn die extern gemessene Pulswelle gibt nicht nur eine einzelne Druckwelle wieder,sondern setzt sich aus zahlreichen interferierenden und mit unterschiedlichen Geschwindigkeiten laufenden Einzelkomponenten zusammen. Die Einbettung der Karotiden in den umliegenden Gewebeverband, der seinerseits in Wechselwirkung mit dem aortennahen Gefäss tritt, kommt komplizierend hinzu,so dass sich beispielsweise die an isolierten physikalischen Modellen gefundenen Zusammenhänge nicht auf das in-

takte Kreislaufsystem übertragen lassen (FEINGOLD et al (1967), TAVEL (1972)).
Als einfache, doch grundlegende Wechselbeziehung gilt allerdings die Abhängigkeit der Pulswellengeschwindigkeit von der Wandspannung und den intraluminalen Druckverhältnissen (TAVEL (1972)). Nach SCHEU et al (1966) gilt die Beschleunigung der Aortenblutsäule als guter Parameter für die Kontraktilität des linken Herzens. Gabe von positiv inotrop wirkenden Substanzen, z.B. Digitalis, erhöhen über eine Kontraktilitätssteigerung die Auswurfbeschleunigung und damit auch den intraluminalen Druckgradienten im aortennahen Gefäss. In Verbindung mit der unter Digitalis zu diskutierenden Gefässtonisierung dürfte bei Gabe dieses Medikamentes eine erhöhte Pulswellengeschwindigkeit zumindest begünstigt werden.

Ob die beiden Faktoren, erhöhter Druckgradient und Gefässtonisierung, unter Digitalis in dieser Form tatsächlich auftreten und für die etwas kürzere zentrale Pulswellengeschwindigkeit bei unseren herzgesunden Probanden verantwortlich zu machen sind, lässt sich anhand unserer einfachen Untersuchungen nicht mit Bestimmtheit sagen.

4.3 Fahrradergometrische Untersuchungen

Um weitere Informationen über die Interaktionen von Digitalis und Betablocker bei unseren herzgesunden Probanden zu erhalten, haben wir zusätzlich fahrradergometrische Untersuchungen durchgeführt.
Dabei haben wir unsere Probanden in 3o W - Schritten bis maximal 2oo W belastet und jeweils Herzfrequenz (HF) und systol. Blutdruck (RR) in den verschiedenen Belastungsstufen und unter den jeweiligen Medikationen gemessen.
Die Herzfrequenz reduziert sich sowohl nach Betablocker als auch nach Kombination Digitalis/Betablocker in allen Belastungsstufen gleichermassen signifikant um 15 - 2o % gegenüber den Ausgangswerten. Alleinige Gabe von Digitalis lässt dagegen die Herzfrequenz unbeeinflusst, weder unter geringer noch unter höchster Belastung ergeben sich Abweichungen im Vergleich zu den entsprechenden Ausgangswerten.
Der systolische Blutdruck ändert sich unter keiner der Medikationen wesentlich, weder in Ruhe noch unter Belastung; allerdings scheinen die digitalisbeeinflussten Blutdruckwerte v.a. in den mittleren und höheren Belastungsstufen durch die Kombination Digitalis/Betablocker und durch Betablocker allein diskret um ca. 6 -7 % gesenkt zu werden.
Unsere Untersuchungen zeigen bei näherer Beleuchtung, dass Digitalis interessanterweise scheinbar keinerlei Einfluss auf die Belastungsreaktion bei unseren Probanden besitzt, denn weder Pulsverhalten noch Blutdruckverhalten zeigen unter Belastung Abweichungen gegenüber den entsprechenden Ausgangswerten. Dies steht im Gegensatz zu den Ergebnissen von CRAWFORD et al (1975), die an ihren Patienten nach Digitalis-Therapie sowohl in Ruhe als auch unter Belastung eine signifikante Herzfrequenz-Senkung verzeichneten. Dort allerdings handelte es sich um Patienten mit KHE und evtl. latenter Herzinsuffizienz, die unter Belastung möglicherweise von Anfang an mit einer überschiessenden Herzfrequenz-Steigerung reagieren, wohl aufgrund eines eingeschränkten Schlagvolumens (vgl. HAASIS (1983)). In diesem Fall erhöht Digitalis durch

Steigerung der myokardialen Kontraktilität wahrscheinlich das Schlagvolumen, damit sinkt die Herzfrequenz und letztlich auch der Sauerstoff-Verbrauch des Myokards - als Zeichen für eine hier zumindest relative Digitalis-Indikation.
Solche Zeichen sind bei unseren herzgesunden Probanden jedoch nicht gegeben, insbesondere ist bei ihnen nach Digitalis weder in Ruhe noch unter Belastung eine Steigerung des Schlagvolumens zu erwarten. Insgesamt also sind die positiv inotropen Effekte von Digitalis bei Herzgesunden eher vernachlässigbar gegenüber der physiologischen Leistungsanpassung des gesunden Myokards, womit Digitalis beispielsweise als Dopingmittel unsinnig wäre.

Betablocker führt bei unseren Probanden zu einer deutlichen und signifikanten Herzfrequenz-Senkung, in Ruhe um ca. 19 % und unter Belastung um durchschnittlich 13 % gegenüber den jeweiligen Ausgangswerten.
Die belastungsbedingten sympathotonen Einflüsse auf das Herz werden durch den Betablocker abgeschirmt, daher wirkt dieses Medikament primär negativ chronotrop. Ob ein zusätzlicher negativ inotroper Effekt des Betablockers, wie er von anderen Autoren (CRAWFORD et al (1975), LEON et al (1972)) beschrieben wird, dabei ebenfalls eine wesentliche Rolle spielt, ist schwer zu sagen.Im Rahmen unserer Untersuchungen zeigt sich dieser lediglich in der oben erwähnten Verlängerung der Anspannungszeit. Tatsächlich aber wird von unseren herzgesunden Probanden nach Betablocker die gleiche Leistung bei jeweils geringerer Herzfrequenz und etwa gleichem Blutdruck erbracht, ein Befund, der bei wesentlich eingeschränkter Kontraktilität und erniedrigtem Schlagvolumen kaum möglich sein dürfte.

Interessant ist, dass nach Zugabe von Digitalis, also unter der kombinierten Digitalis/Betablocker-Medikation, die als Zeichen einer möglichen negativen Inotropie geltende Verlängerung der Anspannungszeit unter Betablocker bei unseren Probanden verschwindet, ohne dass dabei die Herzfrequenz in Ruhe oder unter Belastung ein anderes Verhalten zeigt als unter der alleinigen Betablocker-Gabe. Dadurch werden ein weiteres Mal die unterschiedlichen und unabhängigen Wirkungswege die-

ser beiden Medikamente unterstrichen, die die Grundlagen bilden für eine im Einzelfall indizierte, günstige Kombinationstherapie.

Um zusätzlich eine, wenn auch vereinfachte Vorstellung von der Herzökonomie, insbesondere vom kardialen Sauerstoffbedarf, zu erhalten, berechnen wir das Produkt aus Blutdruck und Herzfrequenz (RR x HF) in den jeweiligen Belastungsstufen.
KATZ und FEINBERG (1958) fanden beispielsweise eine gute Korrelation von Blutdruck und Herzfrequenz, v.a. aber des Produktes (RR x HF) mit dem kardialen Sauerstoffbedarf. Sicher gibt dieses Produkt nur eine Vereinfachung der komplexen O_2-Situation wieder, doch dürfte dieser Parameter wenigstens näherungsweise Aussagen über den myokardialen Sauerstoffbedarf erlauben.
Wir finden bei unseren Probanden sowohl nach Betablocker wie auch nach Kombination von Digitalis und Betablocker in allen Belastungsstufen um 2o - 25 % geringere Werte für (RR x HF) als ohne Medikament. Dagegen vermag Digitalis allein (RR x HF) gegenüber dem Ausgangswert nicht zu senken. Dieser Parameter verhält sich damit ähnlich wie die Herzfrequenz unter den entsprechenden Medikationen, nach Betablocker und Kombination Digitalis/Betablocker tritt, in erster Linie bedingt durch den Abfall der Herzfrequenz, eine Senkung des myokardialen Sauerstoffverbrauches auf, während Digitalis allein letzteres nicht bewirken kann.
Die Bedeutung des Produktes (RR x HF) bedarf einer weiteren Erläuterung: AMSTERDAM et al (1974) konnten an Patienten mit ischämischer Herzerkrankung nachweisen, dass die Angina pectoris-Beschwerden unabhängig vom Belastungsmodus jeweils bei gleichen Produktwerten (RR x HF) auftreten, also am Punkt maximaler und nicht mehr steigerungsfähiger Koronarreserve. Unter medikamentösem Einfluss (z.B. Betablocker) steigt dieser Parameter langsamer an und erreicht denselben maximalen Wert (=Beginn der Schmerzen) erst bei höheren Belastungen. Offenbar wird unter Betablocker die Herzarbeit ökonomisiert und das Verhältnis Sauerstoffbedarf/myokardiale Leistung in einen günstigeren Bereich verschoben.

Ähnliche Befunde ergeben sich bei unseren herzgesunden Probanden unter Betablocker und unter Kombination Digitalis/Betablocker, wobei hier allerdings die Koronarreserve auch ohne Medikamente nicht die maximale Grenze erreicht.
Digitalis allein wirkt sich bei Herzgesunden dagegen offensichtlich weder in Ruhe noch unter Belastung begünstigend auf den myokardialen Sauerstoffverbrauch aus (vgl. TONKON et al (1977)), ganz im Gegensatz natürlich zu Patienten mit latenter oder manifester Herzinsuffizienz.

Zusammenfassend dürfte sich damit eine Betablocker-Therapie gerade bei Patienten mit eingeschränkter Koronarreserve günstig auf die Belastungstoleranz auswirken, falls sichergestellt ist, dass keine zusätzliche (latente) Herzinsuffizienz vorliegt. Im letzteren Fall wird möglicherweise die erwähnte Digitalis/Betablocker-Kombinationstherapie der Situation eher gerecht (vgl. CRAWFORD et al (1975), SCHNELLBACHER et al (197o)).

4.4 Spirometrische Untersuchungen

Zur Beurteilung der Lungenfunktion unter Ruhebedingungen wählen wir die beiden wichtigsten, nichtinvasiven Methoden:

- die Vitalkapazität, die eine Aussage über den funktionellen Zustand der Alveolen und der kleinsten Atemwege ermöglicht (z.B. Restriktion)
- die 1 sec-Ausatmungskapazität zur Erfassung von Widerstandsänderungen in den höher gelegenen Atemwegen (z.B. Konstriktion).

Bei unseren Probanden bleiben unter Betablocker sowohl die Vitalkapazität (4,53 ± o,794 l) wie auch die 1 sec-Ausatmungskapazität (4,o4 ± o,723 l/sec) nahezu unverändert gegenüber den Ausgangswerten (4,69 ± o,819 l für die VK bzw. 4,o7 ± o,79o l/sec für die 1"-K).
Unser Ergebnis unterstützt die Hypothese von TATTERSFIELD et al (1973), nach der bei Lungengesunden in Ruhe offenbar keine bronchodilatatorische, betasympathotone Ausgangsaktivität besteht, die durch Betablockade gehemmt wird. Deshalb kommt es bei solchen Individuen nach Betablocker vermutlich auch nicht zu einer Bronchokonstriktion.
Im Gegensatz dazu sind Patienten mit chronisch pulmonalen Erkrankungen (z.B. Asthma bronchiale, chronisch obstruktive Bronchitis) wahrscheinlich nur über einen erhöhten Beta-Sympathotonus befähigt, eine ausreichende Lungenfunktion aufrecht zu erhalten. Hier wirkt sich eine Betablockade wohl auch deutlich bronchokonstriktorisch aus (PLOY-SONG-SANG et al (1978)). Da die bronchokonstriktorische Wirkung der Betablocker aber ganz allgemein von der sympathotonen Ausgangslage abhängig ist (vgl. McNEIL et al (1966)), ist eine Beeinträchtigung der Lungenfunktion grundsätzlich auch bei Patienten mit KHE (die meist ebenfalls einen erhöhten Sympathotonus besitzen) denkbar. Daher sind Betablocker bei solchen entsprechend gefährdeten Patienten relativ bis absolut kontraindiziert.
Weder nach Gabe von Digitalis noch nach kombinierter Gabe

von Digitalis und Betablocker lassen sich signifikante Änderungen der Vitalkapazität feststellen. Die 1 sec-Ausatmungskapazität jedoch steigt unter Digitalis diskret, doch gerade noch signifikant gegenüber dem Betablocker-Wert bzw. dem Digitalis/Betablocker-Wert um o,16 l/sec an, sie beträgt damit 4,2o ± o,67o l/sec.
Allerdings sind diese mit Hilfe unserer relativ einfachen Untersuchungsmethoden gefundenen Veränderungen sehr gering, und es muss daher auch offen bleiben, ob sie überhaupt eine klinische Relevanz besitzen.

4.5 36 Stunden-Absetzwert

Die protrahierte Wirkung der Betablocker auch nach weitgehendem Abfall des Serumspiegels ist bekannt, daher untersuchen wir bei unseren Probanden die noch verbleibenden Wirkungen von Penbutolol 36 Stunden nach Absetzen der Medikation. Penbutolol verhält sich pharmakokinetisch entsprechend der Bateman-Funktion und wird im wesentlichen durch Umwandlung zum unwirksamen Penbutolol-Glucoronid eliminiert. Die Halbwertszeit beträgt ca. 2 Stunden, man kann also davon ausgehen, dass sich freies Penbutolol zum Zeitpunkt unserer Messung nicht mehr im Serum befindet.

Dass die Penbutolol-Wirkungen jedoch auch 36 Stunden nach Absetzen noch nahezu in gleicher Höhe anhalten, zeigt sich vor allem in folgenden Messungen:

	unter Penbutolol	36 h nach Absetzen von Penbutolol
T-Wellen-Amplitude	o,51 mV	o,53 mV
Gesamtsystole	544 ms	545 ms
Austreibungszeit	41o ms	4o9 ms
Anspannungszeit	134 ms	136 ms

Weiterhin zeigen sich 36 Stunden nach Absetzen von Penbutolol noch gleichartig verminderte Herzfrequenzen in den einzelnen fahrradergometrischen Belastungsstufen wie unter der Penbutolol-Medikation selbst (vgl. Tabelle 5).

Die Mehrzahl dieser 36 Stunden-Absetzwerte sind also vergleichbar mit denen unter der Penbutolol-Gabe und weichen, wie diese selbst, noch signifikant von den Ausgangswerten ab.

5. ZUSAMMENFASSUNG

An insgesamt 13 herzgesunden Probanden werden Interaktionen zwischen Beta-Methyldigoxin (MD) und Penbutolol (PB) untersucht.

Bei den EKG-Zeiten verkürzt MD die frequenzkorrigierte QT-Zeit (QT_K-Zeit) um ca. 8%, PB um ca. 7% gegenüber dem Ausgangswert. Nach kombinierter Gabe von MD und PB wird die QT_K-Zeit um insgesamt 12% kürzer als zuvor. Der QRS-Komplex und die PQ-Zeit verändern sich unter den einzelnen Medikationen nicht wesentlich. Eine nach MD auftretende T-Wellen-Abflachung um 25% bleibt auch nach zusätzlicher Gabe von PB unverändert. Erst nach alleiniger Gabe von PB steigt die T-Wellen-Amplitude wieder an und liegt dann leicht höher als der Ausgangswert.

Im Mechanokardiogramm ändern sich unter PB weder frequenzkorrigierte Gesamtsystole QS_2I noch frequenzkorrigierte Austreibungszeit LVETI, während MD sowie Kombination von MD und PB QS_2I um ca. 3% und LVETI um ca. 4% verkürzt. Die frequenzkorrigierte Anspannungszeit PEPI, als angenäherter Parameter für die myokardiale Kontraktilität, verlängert sich nach PB leicht um 6%, geht aber nach Zugabe von MD wie auch nach MD allein wieder auf den ursprünglichen Wert zurück.

Die Messung der zentralen Pulswellenlaufzeit unter den einzelnen Medikationen zeigt keine eindeutige Tendenz zur Änderung in die eine oder andere Richtung.

Bei den fahrradergometrischen Untersuchungen bleiben die anfänglich gemessenen Blutdruck-Anstiege unter den jeweiligen Medikationen unverändert. Ebenfalls unverändert verhält sich die Herzfrequenz nach MD, während sie nach zusätzlicher Gabe von PB um jeweils 15-2o% absinkt, entsprechend den Werten unter PB allein. Ähnliche Ergebnisse erhält man für den angenäherten myokardialen Sauerstoff-Verbrauch, das ihm entsprechende Produkt (RR x HF) zeigt unter kombinierter MD/PB-Gabe sowie unter PB allein vergleichbare und jeweils 2o-25% geringere Werte als unter MD bzw. ohne Medikament.

Die Untersuchung der Lungenfunktion in Ruhe ergibt eine konstant bleibende Vitalkapazität unter den verschiedenen Medikationen, während die 1sec-Ausatmungskapazität nach MD diskret um ca. 3% ansteigt.

Insgesamt machen die Ergebnisse deutlich, dass - vermutlich aufgrund der unterschiedlichen und unabhängig voneinander ablaufenden Wirkungsmechanismen der beiden Medikamente - die klinisch relevanten Wirkungen von Betablocker (z.B. Herzfrequenz-Senkung) bzw. von Digitalis (z.B. Kontraktilitäts-Steigerung) offenbar auch unter einer kombinierten Digitalis/Betablocker-Medikation erhalten bleiben.

6. LITERATURVERZEICHNIS

1. Ahlquist, R.P.:
A study of the adrenotropic receptors.
Amer. J. Physiol. 153, 586 (1948)

2. Ahmed, S.S., G.E. Levinson, C.J. Schwartz, P.O. Ettinger:
Systolic time intervals as measures of the contractile state of the left ventricular myocardium in man.
Circulation 45, 559 (1972)

3. Akera, T., T.M. Brody:
The role of Na^+/K^+-ATPase in the inotropic action of digitalis.
Pharmacol. Rev. 29 (3), 187-22o (1977)

4. Amsterdam, E.A., J.L. Hughes, A.N. DeMaria, R. Zelis, D.T. Mason:
Indirect assessment of the myocardial oxygen consumption in the evaluation of mechanisms and therapy of angina pectoris.
Amer. J. Cardiol. 33, 737-743 (1974)

5. Bazett, H.C.:
An analysis of the time relations of the electrocardiogram.
Heart 7, 353-37o (192o)

6. Belz, G.G., R. Erbel, K. Schumann, H.J. Gilfrich:
Dose-response relationships and plasma concentrations of digitalis glykosides in man.
Europ. J. clin. Pharmacol. 13, 1o3-111 (1978)

7. Blackwell, D.:
Multivariate statistical methods.
Morrison 2nd edition McGraw Hill, Kogakusha, Tokyo 1976

8. Blumberger, K.:
Die Untersuchung der Dynamik des Herzens beim Menschen. Ihre Anwendung als Herzleistungsprüfung.
Ergebn. inn. med. Kinderheilkunde 62, 424-531 (1942)

9. Börger, H.H.:
EKG-Information.
2. Aufl. Darmstadt: Dr. Dietrich Steinkopff 1978

1o. Bolte, H.-D.:
Wirkungsmechanismus der herzwirksamen Glykoside unter pathophysiologischen Bedingungen.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 19-27 (1977)

11. Chen, W., D. Gibson:
Mechanisms of prolongation of pre-ejection period in patients with left ventricular disease.
Brit. Heart J. 42, 3o4-31o (1979)

12. Crawford, M.H., M.M. LeWinter, R.A. O'Rourke, J.S. Karliner, J. Ross:
Combined propranolol and digoxin therapy in angina pectoris.
Ann. Intern. Med. 83, 449-455 (1975)

13. David, D., E. di Segni, H.O. Klein, E. Kaplinsky:
Inefficacy of digitalis in the control of heart rate in patients with chronic atrial fibrillation: beneficial effect of an added beta adrenergic blocking agent.
Amer. J. Cardiol. 44, 1378-1382 (1979)

14. Engelhardt, D., K. Possinger:
Einfluss der Therapie auf die systolischen Herzzeitintervalle bei Patienten mit akutem Myokardinfarkt.
Intensivmed. 17, 241-245 (1980)

15. Feingold, D.S., E.E. Parris:
Analysis of pulsatile blood flow and its clinical implications.
New Engl. J. Med. 277 (3), 139-146 (1967)

16. Forth, W., D. Henschler, W. Rummel:
Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie.
3. Aufl. Mannheim, Wien, Zürich: Bibliographisches Institut 1980

17. Garrard, C.L., A.M. Weissler, H.T. Dodge:
The relationship of alterations in systolic time intervals to ejection fraction in patients with cardiac disease.
Circulation 42, 455-462 (1970)

18. Greeft, K.:
Zum Wirkungsmechanismus der herzwirksamen Glykoside.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 27-29 (1977)

19. Haasis, R.:
Konzentration von Digoxin und seiner Derivate in Serum, Herzmuskulatur und Gehirngewebe beim Menschen und ihre klinische Bedeutung.
Tübingen, Univ., Fachbereich klin. Medizin, Hab.-Schr. 1977

20. Haasis, R.:
Digitalisglykoside und EKG.
Erlangen: perimed Fachbuch-Verlagsgesellschaft 1983

21. Haasis, R., D. Larbig, K.O. Klenk:
Glykosidkonzentration in Serum und Urin bei Herzgesunden nach Gabe von Beta-Methyl-Digoxin.
Klin. Wschr. 53, 529 (1975)

22. Haasis, R., A. Mikulla, W. Roth:
Klinische Studie zur Interaktion zwischen Prajmaliumbitartrat und ß-Methyldigoxin.
Med. Welt 31 (43), 1560-1562 (1980)

23. Hunt, D., G. Sloman, R.M. Clark, G. Hoffmann:
Effects of beta-adrenergic blockade on the systolic time intervals.
Amer. J. Med. Sciences 259, 97-113 (197o)

24. Katz, L.N., H. Feinberg:
The relation of cardiac effort to myocardial oxygen consumption and coronary flow.
Circul. Res. 6, 656-669 (1958)

25. Kraemer, R., R. Erbel, K. Kleesiek, S. Effert:
Möglichkeiten der Erkennung der Digitalisintoxikation anhand elektrokardiographischer Veränderungen.
Med. Welt 31 (31/32), 1127-1129 (198o)

26. Lands, A.M., A. Arnold, J.P. MacAuliff, F.P. Luduena, T.G. Brown:
Differentiation of receptor systems activated by sympathomimetic amines.
Nature 214, 597-598 (1967)

27. Lehmann, H.-U., S. Janitzki, H. Hochrein:
Zur Deutung von Digitalishaftzeichen im Elektrokardiogramm.
Dtsch. med. Wschr. 1o2, 1335-1341 (1977)

28. Leon, D.F., M.E. Thompson, J.A. Shaver, R.H. McDonald:
Hemodynamic effects of Practolol at rest and during exercise.
Circulation 45, 46-54 (1972)

29. LeWinter, M.M., M.H. Crawford, J.S. Karliner, R.A. O'Rourke:
Effects of oral propranolol in normal subjects.
Clin. Pharmacol. Ther. 17 (6), 7o9-712 (1975)

3o. LeWinter, M.M., M.H. Crawford, R.A. O'Rourke, J.S. Karliner:
The effects of oral propranolol, digoxin and combination therapy on the resting and exercise electrocardiogram.
Amer. Heart J. 93 (2), 2o2-2o9 (1977)

31. MacKenzie, J.:
Digitalis.
Heart 2, 273 (1911)

32. McNeil, R.S., C.G. Ingram:
Effect of propranolol on ventilatory function.
Amer. J. Cardiol. 18, 473-475 (1966)

33. Martin, C.E., J.A. Shaver, M.E. Thompson, P.S. Reddy, J.J. Leonhard:
Direct correlation of external systolic time intervals with internal indices of left ventricular function in man.
Circulation 44, 419 (1971)

34. Mikkelsen, E., K.-E. Andersson, O.L. Pedersen:
Effects of digitalis on isolated human peripheral arteries and veins.
Acta Pharmacol. Toxicol. (Copenh.) 45, 249-256 (1979)

35. Ploy-Song-Sang, Y., R.P. Corbin:
Effects of intravenous histamine on lung mechanics in man after betablockade.
J. Appl. Physiol. 44 (5), 69o-695 (1978)

36. Rodman, T., C.A. Gorczyca, B.H. Pastor:
The effect of digitalis on the cardiac output of the normal heart at rest and during exercise.
Ann. Intern. Med. 55, 62o-631 (1961)

37. Scheu, H.D., U. Veragut, O. Sager:
Die Strömungsgeschwindigkeit in der Aorta des Hundes unter physiologischen und pharmakologischen Einflüssen.
Bibliotheca Cardiologica 48, 362-365 (1966)

38. Schnellbacher, K., H. Reindell, H. Roskamm, A. Reindell:
Langzeitbehandlung von Angina-pectoris-Patienten mit Propranolol und Digoxin.
Herz/Kreisl. 2 (9), 364-368 (197o)

39. Schoner, W.:
Grundlagen des Wirkungsmechanismus der herzwirksamen Glykoside.
Verh. Dtsch. Ges. Inn. Med. 83, 6-18 (1977)

4o. Seipel, L., G. Breithardt, H.P. Döhring:
Die Wirkung von Atenolol auf den Sinusknoten und die intrakardiale Erregungsleitung beim Menschen im Vergleich zu Propranolol.
Z. Kardiol. 66, 719-725 (1977)

41. Siegenthaler, W.:
Klinische Pathophysiologie.
4. Aufl. Stuttgart: Thieme 1979

42. Sweadner, K.J., S.M. Goldin:
Active transport of sodium and potassium ions.
N. Eng. J. Med. 3o2 (14), 777-783 (198o)

43. Tattersfield, A.E., D.G. Leaver, N.B. Pride:
Effects of ß-adrenergic blockade and stimulation on normal human airways.
J. Appl. Physiol. 35 (5), 613-619 (1973)

44. Tavel, M.E.:
Clinical phonocardiography and external pulse recording.
2nd edition Chicago: Year Book Medical Publishers INC. 1972

45. Tonkon, M.J., G. Lee, A.N. DeMaria, R.R. Miller, D.T. Mason:
Effects of digitalis on the exercise electrocardiogram in normal adult subjects.
Chest 72 (6), 714-718 (1977)

46. Vasquez, M., R. Chuquimia, N. Shantha, M. Khan, O.S. Narula:
Clinical electrophysiological effects of propranolol on normal sinus node function.
Brit. Heart J. 41, 7o9-715 (1979)

47. Weissler, A.M., W.S. Harris, C.D. Schoenfeld:
Systolic time intervals in heart failure in man.
Circulation 37 (2), 149-16o (1968)

48. Withering, W.:
An account of the foxglove and some of its medical uses: with practical remarks on dropsy and other diseases.
Londen C.G.J. and J. Robinson 1785

LEBENSLAUF

Name: Ulrich Kerner, geb. am 21. August 1955 als Sohn des Emil Kerner und dessen Ehefrau Maria, geb. Lechleitner

Schule: 1962 - 66 Hardtschule in Ebersbach/Fils
1966 - 74 Freihof-Gymnasium in Göppingen
Abitur im März 1974

Studium: WS 75/76 - WS 77/78 Universität Stuttgart
(Physik)
Vordiplom im Sept. 1977

SS 78 - SS 79 Philipps-Universität Marburg
(Medizin)
Ärztl. Vorprüfung im Aug. 1979

WS 79/8o - SS 83 Eberhard-Karls-Universität Tübingen
(Medizin)
1. Ärztl. Prüfung im Aug. 198o
2. Ärztl. Prüfung im Aug. 1982

WS 82/83 - SS 83 Praktisches Jahr am Bürgerhospital und Katharinenhospital in Stuttgart
3. Ärztl. Prüfung am 19. Oktober 1983